

Rapport sur les relations entre l'apport alimentaire en sucres et la santé

Pierre Meneton

A un moment où l'incidence de l'obésité et du diabète de type 2 augmente de manière marquée, y compris chez les jeunes, il est important d'essayer de rechercher les facteurs environnementaux et comportementaux qui expliquent cette évolution. Parmi les facteurs alimentaires, on ne peut éviter d'évoquer l'apport de sucres simples qui augmente continuellement depuis deux siècles dans tous les pays industrialisés. L'examen de l'énorme quantité de publications sur les relations entre l'apport en sucres et la santé confirme l'existence de risques potentiels liés à un apport excessif en sucres simples, et laisse devant leur responsabilité ceux qui œuvrent dans le sens « le sucre, c'est génial » avec les enfants pour principale cible. Cela étant, les données publiées montrent aussi que le problème ne se résume pas à l'excès de sucres simples ; il est également probable que continuer à consommer des céréales purifiées (pain blanc, riz blanc) qui ont perdu la quasi-totalité des nutriments et des fibres et qui ne contiennent pratiquement plus que de l'amidon, est une aberration alimentaire. De même, une consommation excessive de pommes de terre ne semble pas être une habitude très judicieuse. De ce point de vue, l'index glycémique, ou mieux encore la charge glycémique des aliments, qui se résume à un chiffre, devrait faire partie de l'étiquetage obligatoire pour que les consommateurs puissent choisir en connaissance de cause.

L'objectif de cette revue est de fournir des éléments bibliographiques qui risquent de passer inaperçus sur un sujet où les intérêts économiques sont majeurs.

Définitions

Le terme « sucre simple » est souvent utilisé pour désigner les monosaccharides et les disaccharides. Du point de vue alimentaire, les monosaccharides les plus importants sont le glucose, le fructose et le galactose qui sont tous des hexoses à six atomes de carbone ; les disaccharides les plus importants sont le saccharose (glucose + fructose), le lactose (glucose + galactose) et le maltose (glucose + glucose) (figure 1).

Le terme « sucre complexe » se réfère aux polysaccharides comme les amidons (amylose et amylopectine) et le glycogène, qui sont des polymères de glucose (figure 1). Les sucres simples peuvent se trouver naturellement dans les aliments (par exemple le fructose dans les fruits et légumes ou le lactose dans le lait) ou sont rajoutés lors de la préparation (le plus souvent sous forme de saccharose purifié à partir de canne ou de betterave ou sous forme de sirop de maïs, qui est un mélange de glucose, de fructose et de maltose). Les sucres complexes consommés sont rarement ajoutés et sont pour l'essentiel présents naturellement dans les

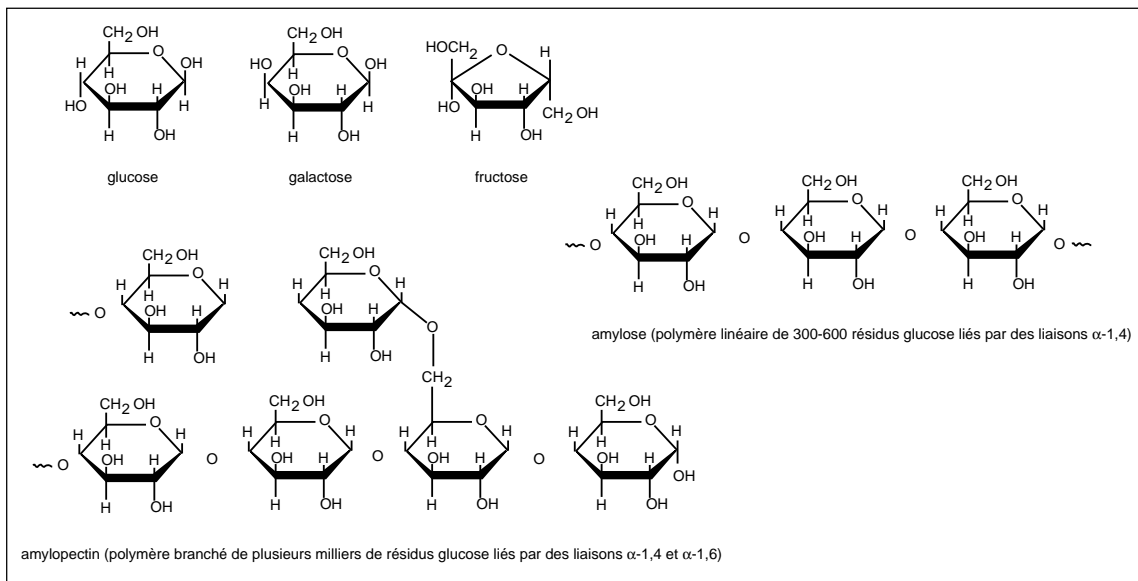


Figure 1. Principaux types de sucres.

aliments (la plus grande partie étant représentée par les amidons présents dans les produits végétaux). A noter que la cellulose, qui est un polymère linéaire de plusieurs centaines de résidus glucose liés par des liaisons β -1,4 n'est pas hydrolysée par les enzymes pancréatiques et constitue, avec d'autres sucres complexes non digestibles, les fibres alimentaires présentes dans les produits végétaux.

L'index ou la charge glycémique d'un aliment définissent sa capacité à augmenter la concentration de glucose dans la circulation générale au cours des heures qui suivent l'ingestion. Habituellement, la concentration sanguine de glucose est mesurée dans le sang capillaire à intervalles de 15 ou 30 minutes durant 2 ou 3 heures après l'ingestion d'une quantité d'aliment correspondant à 50 g de sucres digestibles (simples ou complexes) (figure 2). L'index glycémique est l'aire délimitée par la courbe de réponse du glucose sanguin et par la concentration à jeun, exprimée en pourcentage de l'aire obtenue après l'ingestion d'un aliment standard (50 g de glucose ou une quantité de pain blanc contenant 50 g de sucres digestibles) chez le même individu [1]. L'index glycémique permet donc de comparer la di-

gestion, l'absorption intestinale et le traitement hépatique des sucres présents dans les différents aliments. Les tables d'index glycémiques montrent que des différences marquées existent d'un aliment à l'autre ou pour un même aliment selon la variété considérée ou le mode de préparation [2]. En général, les aliments dont les amidons ont été peu transformés ou ceux qui contiennent une grande quantité de fibres ont un faible index glycémique [3, 4]. La quantité relative d'amylose et d'amylopectine présente dans l'aliment est également un paramètre important. En effet, l'action des α -amylases est freinée par la structure linéaire et compacte des agrégats d'amylose alors qu'elle est facilitée

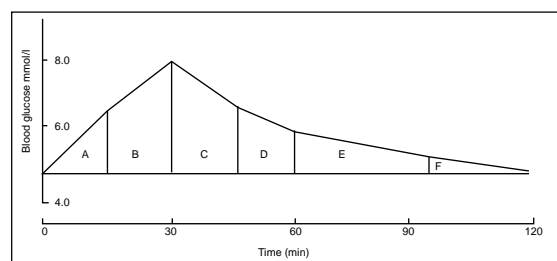


Figure 2. L'évolution du glucose sanguin mesuré à intervalles de 15 ou 30 minutes après l'ingestion d'une quantité d'aliment contenant 50 g de sucres digestibles est quantifiée par l'aire située entre la courbe de réponse et la concentration à jeun (somme des triangles et trapèzes A, B, C, D, E, F exprimée en $\text{mmol}\cdot\text{min}\cdot\text{l}^{-1}$).

par la structure branchée et ouverte des agrégats d'amylopectine ; les aliments contenant beaucoup d'amylose et peu d'amylopectine ont donc tendance à avoir un faible index glycémique [5]. La quantité de sucres présente dans les portions habituellement consommées étant différente d'un aliment à l'autre, une estimation plus précise de l'effet hyperglycémique réel d'un aliment est la charge glycémique, qui est le produit de l'index glycémique par la quantité totale de sucres digestibles présents dans une portion de cet aliment [2].

Digestion et métabolisme des sucres

Au cours de la mastication, les aliments sont mélangés à la salive qui contient une α -amylase sécrétée par les glandes parotides. Cette enzyme hydrolyse l'amidon en maltose et en petits polymères de 3 à 9 molécules de glucose. Au moment où les aliments sont avalés, une très faible fraction (rarement plus de 5 %) de l'amidon a été digérée car la mastication dure généralement peu de temps. L'hydrolyse se poursuit ensuite pendant environ une heure jusqu'à ce que les ali-

ments se mélangent avec les sécrétions gastriques dont l'acidité inhibe l'activité de l' α -amylase. A ce moment, 30 à 40% de l'amidon ont été hydrolysés en maltose et en petits polymères de glucose. Lorsque les aliments passent dans le duodénum, ils se mélangent avec les sécrétions pancréatiques basiques qui contiennent une α -amylase beaucoup plus active que celle de la salive. Ainsi, en 15 à 30 minutes et avant le passage dans le jéjunum, pratiquement tout l'amidon a été hydrolysé en maltose et en quelques polymères très courts de glucose. Les cellules épithéliales du petit intestin expriment dans la membrane apicale en contact avec les aliments des enzymes qui hydrolysent les disaccharides et les petits polymères de glucose. Le lactose est hydrolysé en glucose et galactose par une lactase, le saccharose est hydrolysé en glucose et fructose par une sucrase, le maltose et les petits polymères de glucose sont hydrolysés en glucose par une maltase et une α -dextrinase respectivement [6]. Les produits finaux de la digestion sont donc tous des monosaccharides qui sont absorbés à travers la paroi intestinale avant de se retrouver dans le sang de la veine porte (figure 3). L'alimentation habituelle conte-

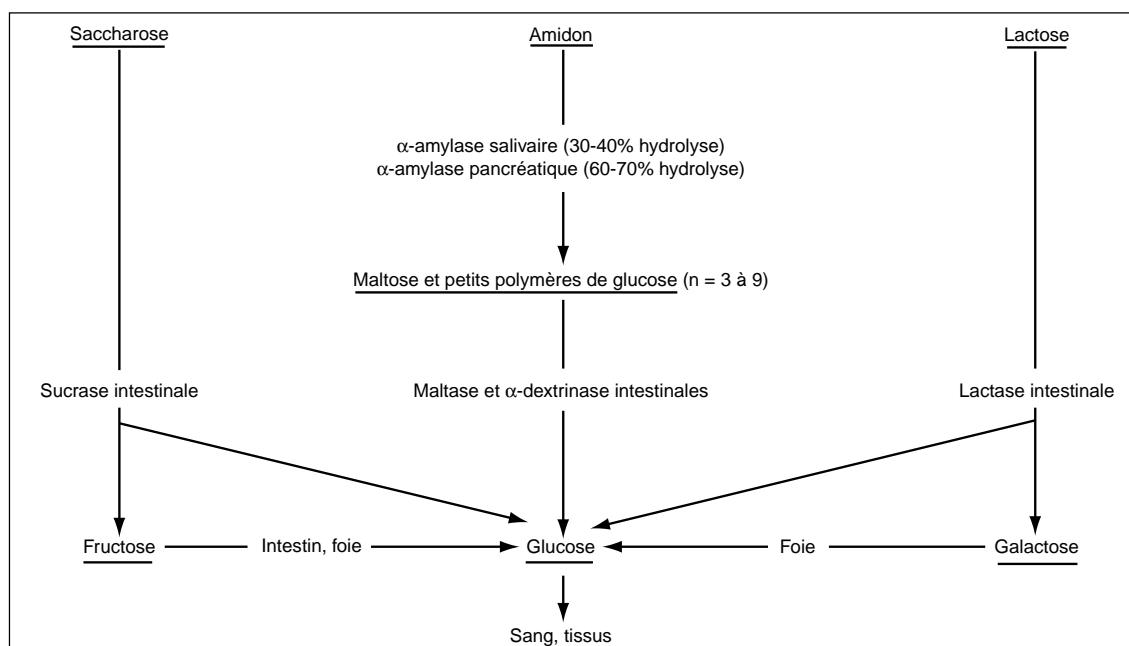


Figure 3. Principales étapes de la digestion des sucres (d'après [6]).

nant beaucoup plus d'amidon que tout autre sucre, le glucose représente généralement au moins 80% des monosaccharides produits par la digestion ; les 20% restants sont représentés à parts à peu près égales par le fructose et le galactose. L'absorption des monosaccharides à travers l'épithélium intestinal fait intervenir plusieurs mécanismes. Si la concentration en glucose dans la lumière intestinale est faible, le glucose est transporté à travers les cellules épithéliales en parallèle de l'absorption active du sodium. Le couplage se fait au niveau d'un système de transport (SGLT1) localisé dans la membrane apicale des cellules qui lie en même temps une molécule de glucose et deux ions sodium. Le glucose s'accumule ainsi dans les cellules d'où il diffuse ensuite passivement vers le sang grâce à un système de transport spécifique (GLUT2) situé dans la membrane basale. Le galactose, qui n'est qu'un isomère du glucose, est transporté par les mêmes systèmes que le glucose. Par contre, le transport du fructose se fait indépendamment du sodium par un système de transport spécifique (GLUT5) situé dans la membrane apicale des cellules épithéliales. La diffusion du fructose à travers la membrane basale utilise le même système de transport que le glucose et le galactose (GLUT2). A noter qu'une partie du fructose est convertie en glucose dans les cellules épithéliales intestinales par la formation de fructose 6-phosphate puis de glucose 6-phosphate. Si la concentration de glucose dans la lumière intestinale est élevée, il se surajoute à ce transport transcellulaire une diffusion de glucose accompagnée d'autres solutés (y compris le galactose et le fructose) à travers les jonctions intercellulaires, ce dernier mécanisme pouvant représenter un flux entrant de glucose deux à trois fois supérieur au flux transcellulaire [7]. Les monosaccharides absorbés sont véhiculés par la veine porte jusqu'au foie où le galactose et le fructose restant sont convertis en glucose dans les hépatocytes. Le glucose est transformé en glycogène ou est relâché dans la circulation générale, qui véhicule donc

presque uniquement du glucose et pratiquement pas de galactose et de fructose. La concentration de glucose dans le sang d'une personne à jeun est d'environ 0,9 g/l mais peut s'élever normalement jusqu'à 1,4 g/l après un repas contenant une grande quantité de sucres.

Le glucose étant métabolisé continuellement par les cellules pour générer de l'énergie ou pour synthétiser du glycogène, il existe toujours un gradient favorable à la captation du glucose sanguin via les systèmes de transport membranaire GLUT1-4 [8]. Ces systèmes ne limitent généralement pas la vitesse de captation du glucose, qui va donc dépendre pour l'essentiel de la concentration du glucose sanguin et de l'intensité du métabolisme cellulaire. Une exception concerne les muscles squelettique et cardiaque et le tissu adipeux, où le transport transmembranaire constitue l'étape limitant la captation du glucose par les cellules. Dans ce cas, c'est l'insuline sécrétée par les cellules β du pancréas lorsque la concentration plasmatique de glucose s'élève qui permet de stimuler la captation du glucose sanguin en activant le système de transport GLUT4 d'un facteur 10 ou plus [9]. La concentration d'insuline dans le sang est donc le facteur limitant l'entrée de glucose dans les cellules musculaires et les adipocytes. La quantité totale de glucose présente dans le sang est faible, environ 11 g, ce qui représente à peu près la quantité sécrétée par le foie en une heure ou la quantité consommée par le cerveau en deux heures. Si l'organisme en éprouve le besoin, le glycogène stocké dans les cellules peut être clivé en molécules de glucose. Par exemple, le clivage du glycogène est rapidement stimulé dans les hépatocytes et les cellules musculaires par l'adrénaline lors d'un effort musculaire. Le glucagon, qui est synthétisé par les cellules α du pancréas lorsque la concentration plasmatique de glucose baisse, stimule également le clivage du glycogène dans les hépatocytes. Néanmoins, la quantité totale

de glycogène présente dans l'organisme est faible (environ 400 g au total dans le foie et les muscles) et ne peut pas fournir de glucose pendant plus de 24 heures lorsque l'alimentation n'en apporte plus. Le glucose peut alors être synthétisé dans le foie (néoglucogenèse) à partir de certains acides aminés provenant des protéines, du glycérol contenu dans les triglycérides ou bien du lactate produit par le métabolisme anaérobie des muscles. La faible capacité de stockage du glucose dans l'organisme a une conséquence importante lorsque l'alimentation est riche en sucres. Le glucose excédentaire, qui ne peut pas être métabolisé immédiatement, est alors converti en triglycérides dans le foie ; ces derniers sont ensuite transportés sous forme de VLDL sanguines vers les adipocytes où ils sont stockés, participant ainsi à l'augmentation de la masse du tissu adipeux [10].

Evolution de la consommation des sucres

L'alimentation qui a prévalu pendant la plus grande partie de l'évolution de l'espèce humaine, et qui se retrouvait encore dans certaines populations de chasseurs-cueilleurs au XX^e siècle, n'incluait que des aliments végétaux non raffinés qui contiennent à la fois

des sucres simples et des sucres complexes [11]. La consommation de ces aliments s'accompagnait de l'absorption de minéraux, vitamines et autres nutriments divers qui y sont présents en grandes quantités. La consommation des fruits et légumes, qui avait chuté depuis les débuts de l'agriculture et de l'élevage, a recommencé à augmenter en France au cours des deux derniers siècles (figure 4). La consommation de lait chez les adultes, qui ne se retrouve pas dans les populations de chasseurs-cueilleurs, s'est également développée. L'industrialisation s'est aussi accompagnée de la production d'aliments raffinés comme le pain blanc, le riz blanc, les boissons sucrées, les sucreries, les sirops et le sucre de table, qui n'apportent pratiquement que des sucres simples ou complexes. La consommation de ces aliments raffinés n'a cessé d'augmenter en France, comme on peut le voir dans le cas du sucre raffiné [12]. La plus grande partie des sucres consommés a longtemps été représentée par le pain fabriqué avec de la farine de blé partiellement raffinée. Depuis le début du XX^e siècle, la consommation de pain a chuté en France pour atteindre des niveaux inférieurs à ceux de la pomme de terre et des fruits et légumes. C'est cette diminution de la consommation de pain qui explique à elle seule la diminution du pour-

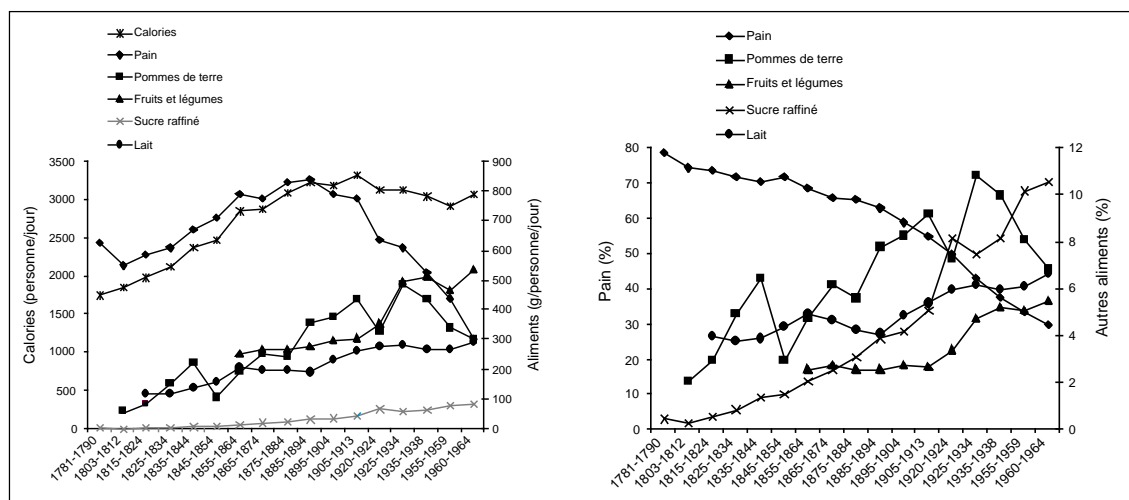


Figure 4. A gauche : Evolution de l'apport calorique et de la consommation des aliments sucrés pour la France (d'après [12]). A droite : Evolution des apports caloriques provenant des aliments sucrés pour la France, en pourcentage de l'apport calorique total (d'après [12]).

centage des calories d'origine végétale au profit des calories d'origine animale que l'on observe au cours du XX^e siècle. En parallèle, depuis une cinquantaine d'années, la farine de blé utilisée pour fabriquer le pain a subi un raffinage de plus en plus poussé, lui faisant perdre l'essentiel des nutriments et des fibres non digestibles (pain blanc).

En France, l'apport calorique a atteint une valeur plateau (environ 3 000 calories par personne et par jour) vers le début du XX^e siècle et la part de calories apportée par le pain n'a cessé depuis de se réduire suite à la diminution nette de sa consommation. Le pain reste malgré tout la première source de calories parmi les aliments sucrés, représentant à peu près 30% de l'apport calorique total. A l'inverse, la part de calories apportée par les fruits et légumes, la pomme de terre, le lait et le sucre raffiné n'a pas cessé de s'élever, en accord avec l'augmentation des quantités consommées. Néanmoins, alors que la part représentée par la pomme de terre a tendance à diminuer et celle des fruits et légumes à rester constante au cours des dernières décennies, la part représentée par le sucre raffiné n'a cessé de s'élever, dépassant 10% de l'apport calorique total en 1964 [12].

Sur l'évolution de la consommation des aliments sucrés depuis 1964, en particulier en ce qui concerne les sucres raffinés, on dispose de données pour les Etats-Unis où la quantité de sucres simples ajoutés à l'alimentation par an et par personne a continué de progresser de manière régulière, passant de 55 kg en 1970 à 68 kg en 1995 et à 72 kg en 1999 [13]. Ces valeurs ne sont pas des mesures de la consommation réelle, qui était en moyenne de 29 kg chez les adultes et 50 kg chez les enfants en 1999, mais elles indiquent que les sucres simples sont de plus en plus présents dans l'alimentation des adultes et des enfants américains, représentant maintenant presque 20% de l'apport calorique total (figure 5). Cette augmentation de la consommation de sucres simples est due essentiellement à l'utilisation massive de sirop de maïs riche en fructose, qui remplace de plus en plus fréquemment le saccharose dans les aliments ou boissons préparés [14]. A ce titre, il faut noter qu'en 1970 les deux tiers des sucres simples étaient volontairement consommés dans les foyers sous forme de saccharose ajouté, alors qu'en 1990 les trois quarts des sucres simples étaient inconsciemment consommés sous forme de saccharose et de sirop de maïs riche en fructose dans les boissons et aliments préparés [15].

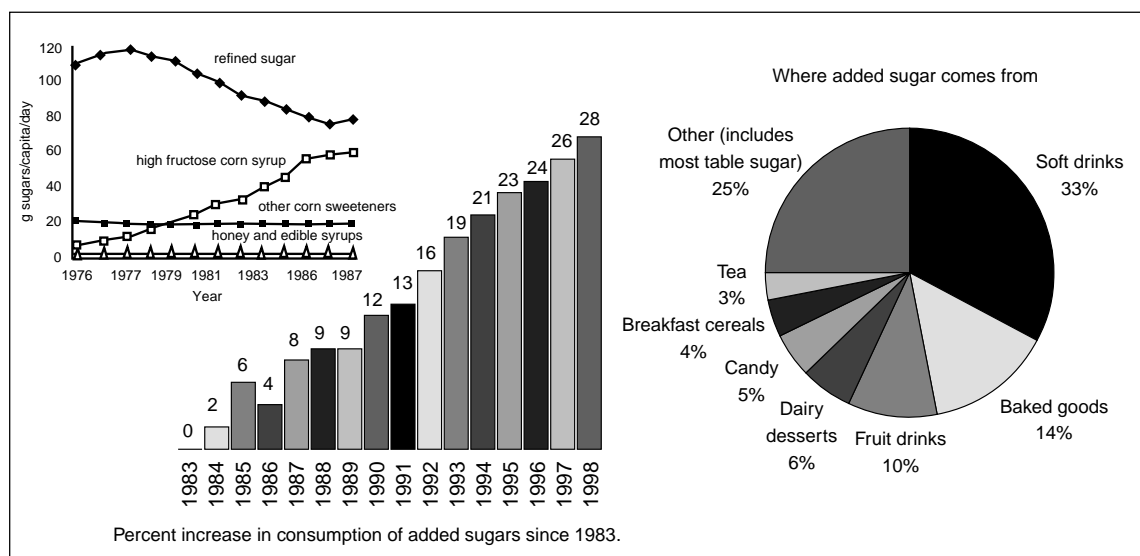


Figure 5. Evolution de la consommation de sucres simples et contribution des différents groupes d'aliments pour les Etats-Unis (d'après [13-15]).

Peu de données sont disponibles pour la France sur l'évolution de la consommation des aliments sucrés depuis 1964 ; on sait néanmoins que la consommation de fruits et légumes est à peu près constante, de même que la consommation de pain dont la baisse s'est stabilisée. Bien qu'elles ne soient pas directement comparables, les enquêtes ASPCC et INCA permettent d'estimer l'évolution de la consommation des sucres simples entre 1994 et 1999 [16, 17]. On observe ainsi que leur consommation a augmenté de 23 kg pour les adultes et 29 kg pour les enfants en 1994 (respectivement 12 et 17% de l'apport énergétique hors alcool) à 34 kg pour les adultes et 39 kg pour les enfants en 1999 (respectivement 17 et 23% de l'apport énergétique hors alcool). Ces chiffres sont concordants non seulement avec les données américaines mais aussi avec celles qui sont disponibles en Belgique [18], aux Pays-Bas [19] et au Royaume-Uni [20]. L'étude sur les aliments vecteurs de sucres simples réalisée par le Credoc à partir des données de l'enquête INCA montre, comme aux Etats-Unis, l'importance quantitative de la consommation de saccharose et de fructose dans les boissons et aliments préparés [21]. Elle indique que les fruits frais sont une autre source importante de saccharose et de fructose et que certains comportements volontaires comme l'ajout de saccharose dans le café ne

sont pas négligeables chez les adultes (figure 6). Cette étude permet aussi de préciser les différences de comportement alimentaire entre les adultes et les enfants ou entre les différentes catégories socioprofessionnelles. Elle montre, par exemple, que les boissons rafraîchissantes sans alcool (BRSA) représentent une source beaucoup plus importante de sucres simples chez les enfants que chez les adultes, alors que c'est l'inverse pour les fruits.

A noter que la France est actuellement le premier producteur de saccharose de l'Union européenne, avec une production annuelle de presque 4,5 millions de tonnes, dont la moitié est exportée. Le saccharose est produit en quasi-totalité à partir de la betterave sucrière cultivée en métropole (427 000 hectares exploités par 35 000 planteurs, 16 sociétés et 34 sucreries) ; la canne à sucre cultivée dans les départements d'outre-mer ne fournit que 6% de la production totale de saccharose [22].

Relation entre l'apport en sucres et la qualité nutritionnelle de l'alimentation

Les aliments et boissons riches en sucres simples ajoutés comme les sodas, les sucreries,

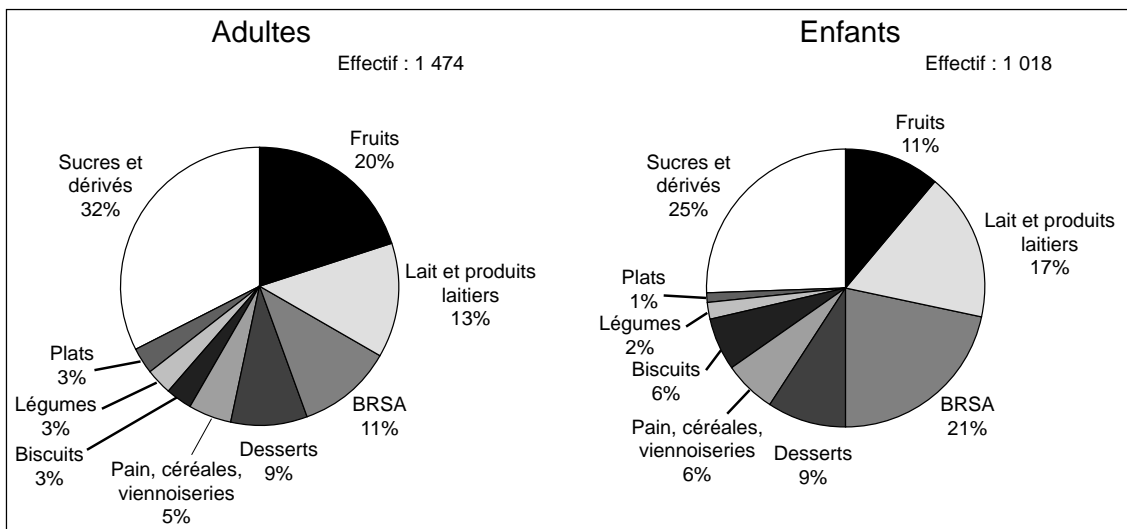


Figure 6. Contribution des différents groupes d'aliments aux apports en sucres simples pour la France (d'après [21]).

les pâtisseries, les céréales pour petit déjeuner ou les aliments pauvres en graisses apportent généralement peu ou pas d'autres nutriments ou de fibres. Il en est de même pour les aliments transformés comme le pain blanc ou le riz blanc, qui ne contiennent pratiquement plus que des sucres complexes (figure 7). La consommation de ces aliments pourrait diminuer la qualité nutritionnelle de l'alimentation en remplaçant d'autres aliments plus riches en nutriments et en fibres comme les fruits et légumes, les produits à base de céréales complètes ou les produits laitiers [23]. Il existe effectivement plusieurs études démontrant une relation inverse entre les apports en sucres simples et les apports en certaines vitamines (B6, E, B1, PP) et minéraux (fer, zinc), aussi bien chez les enfants [24-28] que chez les adultes [29-32]. Une telle relation inverse entre les apports en sucres et en certains nutriments essentiels est également observée dans l'enquête alimentaire française Suvimax. Quelques études ne retrouvent pas cette relation, mais cela pourrait s'expliquer par la consommation relativement importante d'aliments supplémentés en certains minéraux et vitamines dans des pays comme les Etats-Unis [13, 33, 34]. Or il faut noter que les recommandations alimentaires de l'American Heart Association insistent sur l'intérêt de consommer des aliments naturels plutôt que des aliments supplémentés qui, s'ils peuvent corriger cer-

taines déficiences en vitamines ou minéraux, ne peuvent en aucun cas apporter tous les nutriments et les fibres présents, par exemple, dans les fruits et légumes [35]. L'association observée chez les enfants et adolescents entre une forte consommation de sodas sucrés, une diminution de la masse osseuse et une augmentation de la fréquence des fractures [36-38] pourrait s'expliquer par la déficience relative en certains minéraux et vitamines qui est associée à une consommation élevée de ce type de boissons [28, 39-41].

Apport en sucres, surpoids et obésité

Un apport excessif en lipides, qui sont des nutriments plus énergétiques que les sucres (9 versus 4 kcal/g), est considéré comme un des principaux facteurs intervenant dans le développement de la surcharge pondérale et de l'obésité [42-44]. Cependant, il faut noter qu'aux Etats-Unis, par exemple, l'augmentation de la prévalence de l'obésité au cours des dernières décennies (en progression de 8% depuis 1980) s'est produite en parallèle de l'augmentation de la consommation des sucres simples ajoutés, alors que la consommation des lipides chutait de 42 à 34% de l'apport énergétique total [45, 46]. D'où la question de savoir si un apport excessif de sucres ne participe pas également au développement de l'obésité. Il existe plusieurs études qui suggèrent qu'une surconsommation d'aliments ayant un index ou une charge glycémique élevés pourrait effectivement favoriser le développement de l'obésité. La consommation d'aliments ayant un index glycémique élevé s'accompagne non seulement d'une élévation importante de la concentration sanguine de glucose mais aussi d'une élévation marquée de la concentration d'insuline qui, en stimulant la séquestration du glucose et en inhibant l'hydrolyse des lipides et la néoglucogenèse, a tendance à provoquer une hypoglycémie 2 à 4 heures après l'ingestion des aliments (figure 8) [47,

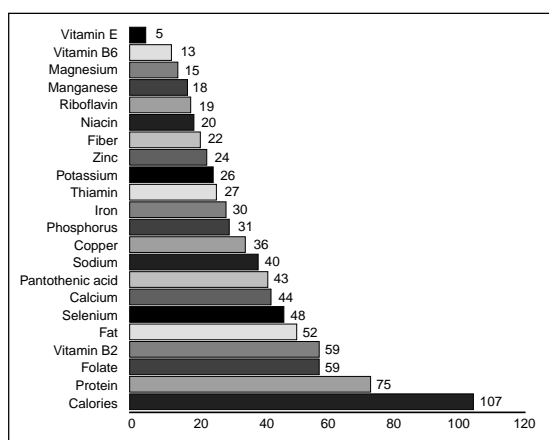


Figure 7. Pourcentage des nutriments restant après raffinage de la farine de blé complète en farine blanche (d'après <http://www.nal.usda.gov/fnic/>).

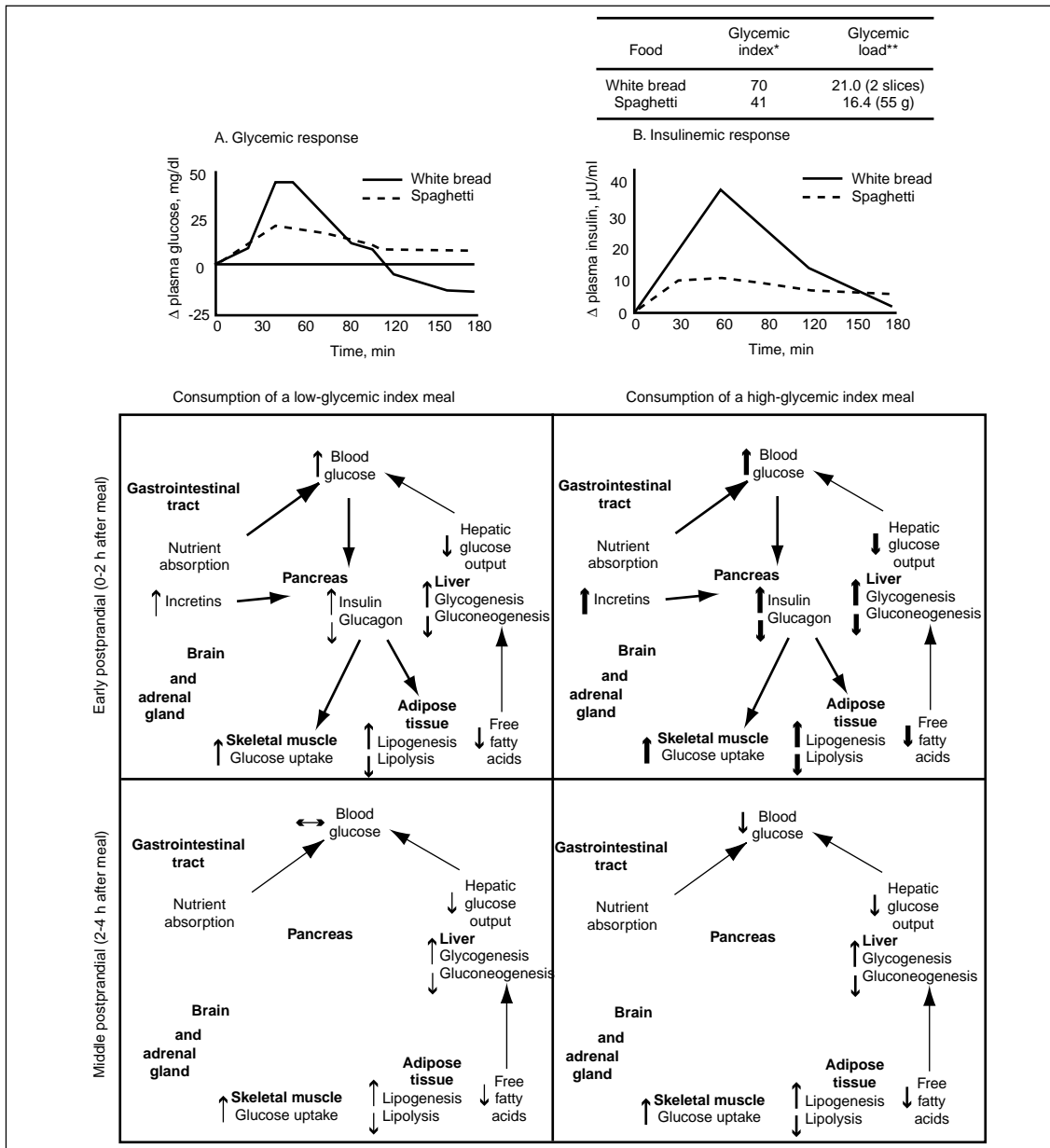


Figure 8. Comparaison de la séquence des événements physiologiques après ingestion d'aliments à faible ou fort index glycémique (d'après [289]).

48]. Ce phénomène semble particulièrement marqué chez les obèses [49]. L'hypoglycémie post-prandiale, en stimulant la sécrétion de glucagon et d'autres facteurs impliqués dans la sensation de faim, a tendance à favoriser une nouvelle prise de nourriture [50-52]. Cette diminution de la satiété accompagnée d'une prise de nourriture volontaire se retrouve dans 15 des 16 études qui ont analysé les effets post-prandiaux de repas riches en aliments à index glycémique élevé [53].

Une des études les plus démonstratives a été récemment réalisée chez des jeunes garçons obèses en mesurant la prise de nourriture volontaire 5 heures après un petit déjeuner ou un déjeuner apportant une même quantité d'énergie sous forme d'aliments à index glycémique faible, moyen ou élevé [54]. La prise de nourriture et l'apport énergétique associé furent d'autant plus importants que l'index glycémique du repas précédent était élevé (apport énergétique majoré de 53 ou

81% par les repas à index glycémique élevé par rapport aux repas à index glycémique moyen ou faible). De plus, l'hypoglycémie et l'hyperinsulinémie inciteraient à consommer préférentiellement des aliments à index glycémique élevé [51, 52, 55], particulièrement chez les obèses [56]. Ce cercle vicieux pourrait expliquer en partie la difficulté que les personnes en surpoids éprouvent lorsqu'elles veulent perdre du poids avec un régime pauvre en graisses mais riche en aliments à index glycémique élevé [57].

En accord avec ces observations, des relations directes entre la consommation d'aliments à index glycémique élevé et l'obésité ont été observées. Ainsi, la perte de poids chez des femmes obèses avec hyperinsulinémie est plus marquée après 12 semaines d'un régime contenant des aliments à index glycémique faible comparé à un régime similairement restreint en calories mais contenant des aliments à index glycémique élevé [58]. Une étude rétrospective sur des enfants obèses montre que l'index de poids

corporel diminue de manière plus marquée après 4 mois d'un régime à faible index glycémique comparé à un régime pauvre en graisses à index glycémique plus élevé après ajustement pour les facteurs confondants [59]. L'ingestion de repas à faible index glycémique chez des femmes enceintes non obèses se traduit également par une prise de poids moindre pendant la grossesse et par une adiposité réduite des enfants à la naissance par rapport à des femmes consommant des repas à index glycémique élevé [60]. En ce qui concerne les sucres simples, l'étude la plus marquante est une analyse prospective de 19 mois réalisée chez 548 enfants de 11 ans d'âge moyen mettant en évidence une relation linéaire positive entre la consommation de sodas sucrés, l'index de poids corporel et la fréquence de l'obésité après ajustement pour les facteurs confondants [61] (tableau 1).

Les autres études épidémiologiques liant l'apport en sucres et le poids corporel ne sont pas réellement utilisables car les données

Tableau 1. Analyse prospective de la relation entre consommation de sodas sucrés et obésité chez l'enfant (d'après [61]).

Relation between intake of sugar-sweetened drinks (baseline consumption and change in consumption from baseline to follow-up) and BMI in May 1997, controlling for baseline BMI (October 1995) and other covariates, among the 548 children.

	Baseline consumption* Mean (95% CI)	Change in consumption** Mean (95% CI)
Model 1	0.12 (0.03-0.21) p = 0.06	0.20 (0.11-0.30) p = 0.01
Model 2	0.13 (0.05-0.21) p = 0.03	0.20 (0.09-0.30) p = 0.02
Model 3	0.18 (0.09-0.27) p = 0.02	0.24 (0.10-0.39) p = 0.03

Model 1: Baseline anthropometrics, demographics.
Model 2: Plus dietary variables, physical activity, television viewing.
Model 3: Plus total energy intake.

* BMI (kg/m²) per daily serving at baseline.

** BMI (kg/m²) per one daily serving increase.

Odds ratio for relation between intake of sugar-sweetened drinks (baseline consumption and change in consumption from baseline to follow-up) and incidence of obesity from baseline to follow-up in 398 children classified as non-obese at baseline.*

	Baseline consumption** Mean (95% CI)	Change in consumption*** Mean (95% CI)
Model 1	1.41 (0.62-3.25) p = 0.31	1.39 (0.99-1.95) p = 0.05
Model 2	1.46 (0.57-3.77) p = 0.33	1.44 (1.22-1.70) p = 0.004
Model 3	1.48 (0.63-3.47) p = 0.27	1.60 (1.14-2.24) p = 0.02

Model 1: Baseline anthropometrics, demographics.
Model 2: Plus dietary variables, physical activity, television viewing.
Model 3: Plus total energy intake.

*Incidence rate per 19-month follow-up.

**Odds ratio per daily serving at baseline.

***Odds ratio per one daily serving increase.

n'ont pas été ajustées pour les facteurs confondants. Ainsi, un régime avec une faible charge glycémique a été associé à un poids corporel moins élevé chez 31 940 femmes suivies pendant 8 ans, mais ceci probablement à cause d'un apport calorique total réduit [62]. De même, l'association inverse trouvée entre l'apport en sucres et la prévalence de l'obésité dans certaines études transversales peut s'expliquer par la relation inverse existant généralement entre les apports en sucres et en lipides et par l'effet promoteur d'un apport élevé en lipides sur le développement de l'obésité [63]. Ce dernier point permet de souligner que le remplacement des aliments à index glycémique élevé ne doit pas se faire au profit des aliments riches en lipides mais bien au profit des aliments à faible index glycémique. En effet, les aliments à faible index glycémique, en élevant peu les taux sanguins de glucose et d'insuline, ne provoquent pas d'hypoglycémie post-prandiale et prolongent la sensation de satiété [64]. La sensation de satiété serait également renforcée par la sécrétion accrue de cholécystokinine à la suite de la distension gastrique provoquée par la texture dense et le volume relativement important de ces aliments, qui sont souvent riches en fibres [65]. De manière cohérente, la consommation d'aliments à base de céréales complètes à faible index glycémique a été associée à un index de poids corporel plus faible et à une prévalence plus basse de l'obésité abdominale dans une étude transversale de 2 941 adultes après ajustement pour les facteurs confondants [66]. Les fibres présentes dans les aliments à faible index glycémique exerceraient des effets propres qui limiteraient également la prise de poids, comme cela a été montré dans une étude prospective de 2 909 adultes suivis pendant 10 ans après ajustement pour les facteurs confondants [67].

Apport en sucres, résistance à l'insuline et diabète de type 2

Si les aliments à index glycémique élevé fa-

vorisent le développement de la surcharge pondérale et de l'obésité, ils représentent de fait un facteur de risque du diabète de type 2. En effet, l'obésité, et particulièrement l'obésité abdominale, sont des phénotypes étroitement associés au développement du diabète de type 2 [68-70]. Mais il semble que les aliments à index glycémique élevé puissent également favoriser le développement du diabète de type 2 indépendamment du poids corporel [71]. Par définition, les aliments à index glycémique élevé provoquent une hyperglycémie et une hyperinsulinémie marquées dans les deux premières heures de la période post-prandiale [72-75]. L'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie sont deux facteurs qui peuvent favoriser le développement d'une résistance à l'insuline en induisant une désensibilisation du récepteur membranaire [76-78]. L'élévation de la concentration plasmatique des acides gras libres, qui se produit 4 à 6 heures après l'ingestion des aliments à index glycémique élevé en réaction à l'hypoglycémie post-prandiale, est un autre facteur pouvant favoriser le développement d'une résistance à l'insuline [79-81]. Si on se limite aux études dans lesquelles les données ont été ajustées pour les facteurs confondants, et en particulier pour l'apport en lipides dont le rôle dans le développement de la résistance à l'insuline ne peut être ignoré [82], la majorité des études réalisées chez l'homme montrent qu'il existe bien une relation entre l'index glycémique des aliments consommés et la résistance à l'insuline. Ainsi, l'ingestion d'aliments à index glycémique élevé induit une résistance à l'insuline (mesurée 12 heures plus tard par un test de tolérance au glucose) par rapport à des aliments à faible index glycémique apportant la même quantité d'énergie et ayant la même composition en nutriments [83]. Une autre étude rapporte que les aliments à index glycémique élevé augmentent substantiellement la quantité de glucose produite par le foie 4 heures après l'ingestion par comparaison à des aliments à faible index glycémique, ce qui suggère une relative résistance à l'insuline au niveau

de cet organe [84]. Une étude randomisée sur 28 femmes non ménopausées suivies pendant 3 semaines montre qu'un régime à index glycémique élevé, comparé à un régime à faible index glycémique, induit une résistance à l'insuline mesurée à la fois *in vivo* et *in vitro* sur des adipocytes isolés [85]. Les mêmes résultats ont été obtenus sur 32 patients souffrant d'une maladie coronaire ischémique et suivis pendant 4 semaines sur un régime à index glycémique faible ou élevé [86]. Une autre étude randomisée sur 11 obèses suivis pendant 6 semaines montre qu'à l'inverse un régime riche en céréales complètes à faible index glycémique diminue la résistance à l'insuline [87]. Une seule étude réalisée sur 7 jeunes hommes rapporte une résistance à l'insuline inchangée ou légèrement plus grande après 4 semaines sur un régime à faible index glycémique [88]. A noter qu'à ce jour, aucune étude épidémiologique n'a examiné la relation entre l'index glycémique des aliments et la fréquence de la résistance à l'insuline chez l'homme. A la différence de l'index glycémique, la relation entre l'apport alimentaire en sucres simples et la résistance à l'insuline est inconsistante, aussi bien dans les études transversales que dans les études d'intervention contrôlées [89-91]. Chez l'animal, la quasi totalité des études indique néanmoins que la consommation d'aliments riches en saccharose ou en fructose provoque bien une résistance à l'insuline après quelques semaines [89, 92], tout comme d'ailleurs les régimes à index glycémique élevé [93-95].

La résistance à l'insuline a tendance à induire en retour une hyperinsulinémie compensatrice créant un cercle vicieux plus ou moins permanent caractérisé à la fois par une résistance à l'insuline et par une hyperinsulinémie [96]. La stimulation chronique des cellules β du pancréas qui en résulte peut aboutir à une altération de la fonction de sécrétion de l'insuline [76, 97], favorisant ainsi l'installation d'un diabète de type 2 (figure 9) [98, 99]. De plus, l'élévation mar-

quée de la concentration sanguine de glucose après l'ingestion d'aliments à index glycémique élevé peut directement altérer la fonction de sécrétion des cellules β du pancréas par un phénomène qui semble faire intervenir la production de radicaux libres [77, 100, 101]. L'augmentation de la concentration plasmatique des acides gras libres, qui est observée dans la phase postprandiale tardive après avoir consommé des aliments à index glycémique élevé, peut également affecter directement la fonction de sécrétion des cellules β du pancréas [102]. En accord avec ces données, une association entre le risque de développer un diabète de type 2 et la consommation d'aliments riches en sucres simples ou à index glycémique élevé a été trouvée dans plusieurs études épidémiologiques. Ainsi, l'augmentation de prévalence du diabète de type 2 dans les populations migrantes a toujours été associée à une augmentation de la consommation des sucres simples et à une diminution de celle des sucres complexes à faible index glycémique, et non pas l'inverse [103-105]. Si, comme le suggèrent ces études de migration, le développement du diabète de type 2 se fait sur une échelle de temps de dix à vingt ans dans un environnement donné [106], il est intéressant de

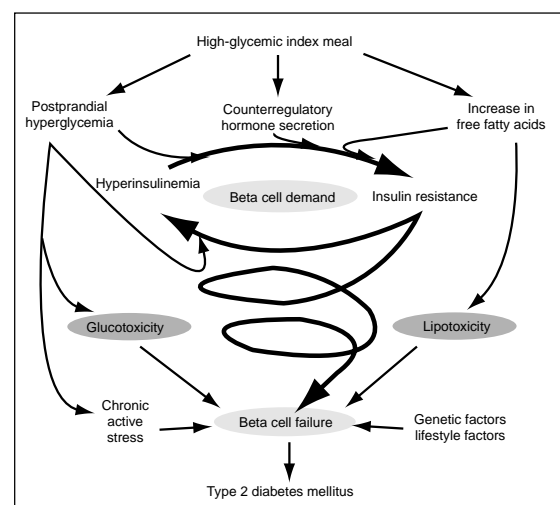


Figure 9. Chaîne d'événements physiologiques liant la consommation d'aliments à fort index glycémique et le risque de développer un diabète de type 2 (d'après [289]).

noter que la fréquence du diabète de type 2 dans les années 1950, qui est étroitement corrélée ($r = 0,85$; $P < 0,001$) dans 22 pays à la consommation de sucres simples et de lipides à la même période, est également corrélée à la consommation de sucres simples ($r = 0,73$; $P < 0,001$) mais pas à celle des lipides ($r = 0,37$; $P > 0,1$) dans les années 1930 [107]. Dans une étude prospective de 42 759 hommes suivis pendant 6 ans, le risque relatif de développer un diabète de type 2 est augmenté de 37% entre les régimes ayant le plus faible et le plus fort index glycémique après ajustement pour les facteurs confondants connus [108]. Une autre étude prospective de 65 173 femmes suivies pendant 6 ans montre que le risque relatif de développer un diabète de type 2 est également augmenté de 37% entre les régimes ayant le plus faible et le plus fort index glycémique mais plus encore (47%) lorsque le critère retenu est la charge glycémique, suggérant que la quantité aussi bien que la qualité des sucres consommés est un paramètre important (figure 10) [109]. Une nouvelle analyse prospective de cette population étendue à 84 941 femmes sur une période de 16 ans confirme la relation entre le risque de développer un diabète de type 2 et la charge glycémique de l'alimentation, avec un risque relatif augmenté de plus 40% entre les charges extrêmes [110]. Dans une autre étude prospective réalisée chez 35 988 femmes âgées

suivies pendant 6 ans, le risque relatif de développer un diabète de type 2 n'est pas associé à l'index glycémique du régime mais aux quantités ingérées de glucose et de fructose, qui augmentent respectivement le risque de 30 et 27% entre les groupes de plus basse et de plus haute consommation [111]. A noter que, dans cette dernière étude, le risque relatif de développer un diabète de type 2 est par contre diminué de 21% entre les groupes consommant le moins et le plus de produits à base de céréales complètes à faible index glycémique.

Chez les diabétiques, les études modifiant à court ou à long terme l'apport alimentaire en saccharose ne font pas apparaître d'effet sur le contrôle de la glycémie [112-116]. Cependant, la quasi-totalité des 14 études (6 à 104 sujets suivis de 12 à 365 jours selon les études) dans lesquelles l'index glycémique du régime a été modifié montrent une amélioration significative du contrôle de la glycémie chez les diabétiques de type 1 ou 2 consommant des aliments à faible index glycémique [117-130]. Cet effet bénéfique a été mesuré par la diminution de la concentration sanguine des protéines glycosylées (hémoglobine A1C ou fructosamine) ou par d'autres critères comme la diminution de la concentration sanguine de glucose, la diminution de la fréquence des hypoglycémies post-prandiales ou l'amélioration de la qualité de vie (tableau 2). De plus, deux études épidémiologiques transversales réalisées sur 2 810 et 272 diabétiques de type 1 confirment la relation inverse existant entre la concentration sanguine d'hémoglobine A1C et l'index glycémique du régime [131, 132]. Par ailleurs, il faut mentionner que les protéines glycosylées qui favoriseraient l'apparition des complications rénale et vasculaire chez les diabétiques [133, 134] se forment en grande quantité lors de la cuisson des aliments riches en sucres (réaction de Maillard). Environ 10% des protéines glycosylées ingérées se retrouvent dans le sang où leur demi-vie est très longue puisque seulement un tiers de ces protéines est excrété dans

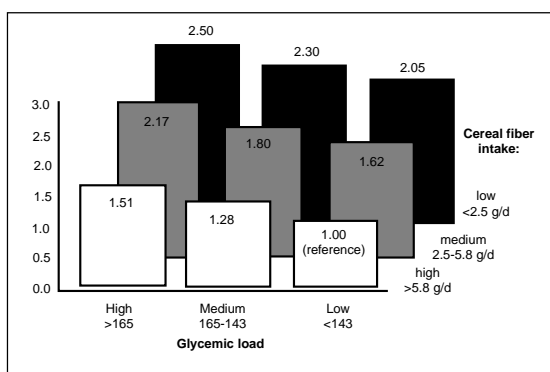


Figure 10. Analyse prospective du risque relatif de développer un diabète de type 2 selon la charge glycémique des aliments consommés et l'apport en fibres céréalières (d'après [109]).

Tableau 2. Effet de la consommation d'aliments à faible index glycémique sur la concentration plasmatique des protéines glycosylées chez des sujets diabétiques (d'après [282]).

Diabete type	Study design	n	Duration (weeks)	Change in diet GI value ^a	Change in glycosylated proteins (%)	Type of glycosylated proteins	Reference
1	Clinical trial	7	6	-12	-19**	HbA _{1c}	Collier et al (1988)
1	Clinical trial	8	3	-14	-18**	Fructosamine	Fontvieille et al (1988)
1	Clinical trial	9	2	-27	-6.5**	Fructosamine	Lafrance et al (1998)
1	Clinical trial	54	24	-20	-5.5**	HbA _{1c}	Glacco et al (2000)
1	Clinical trial	104	52	-1.2	-6.5***	HbA _{1c}	Gilbertson et al (2001)
2	Clinical trial	8	2	-23	-6.6**	HbA _{1c}	Jenkins et al (1988b)
2	Clinical trial	16	12	-14	-11**	HbA _{1c}	Brand et al (1991)
2	Clinical trial	6	6	-28	-8***	Fructosamine	Wolever et al (1992a)
2	Clinical trial	15	2	-27	-3.4***	Fructosamine	Wolever et al (1992b)
2	Clinical trial	25	12	-5	-11**	Fructosamine	Frost et al (1994)
2	Clinical trial	20	3	-31	-5.9**	HbA _{1c}	Jarvi et al (1999)
					-2.5***	Fructosamine	
2	Clinical trial	28	4	-20	-1.8**	Fructosamine	Luscombe et al (1999)
1 & 2	Clinical trial	18	5	-26	-13***	Fructosamine	Fontvieille et al (1992)
1 & 2	Clinical trial	24	4	-5	-3**	HbA _{1c}	Calle-Pascual et al (1988)

*Significant effect (P < 0.05). [†]Treatment difference from baseline (within low GI treatment). ^{**}End-point difference (between treatments). ^aFrom high GI diet (reference food: white bread).

l'urine au bout de 3 jours [133]. L'excrétion urinaire des protéines glycosylées d'origine alimentaire est encore beaucoup plus lente chez les sujets atteints de néphropathie diabétique, qui seraient donc particulièrement sensibles aux effets d'un apport élevé d'aliments riches en sucres ayant subi une cuisson [135].

Apport en sucres, lipoprotéines plasmatiques et syndrome métabolique

La très grande majorité des études épidémiologiques et des essais d'intervention chez l'homme indiquent qu'un régime à index glycémique élevé ou riche en sucres simples altère défavorablement le profil des lipoprotéines sanguines, participant ainsi, avec la résistance à l'insuline, au développement du syndrome métabolique [136, 137]. Les mécanismes en cause feraient intervenir l'hyperinsulinémie induite par les aliments à index glycémique élevé, qui peut stimuler l'activité de l'enzyme (HMG-CoA réductase) limitant la synthèse du cholesté-

rol [138] et exacerber l'état inflammatoire de l'organisme qui est un des déterminants de la sécrétion de HDL [139-142]. Les treize études d'intervention effectuées sur des périodes allant de quelques semaines à quelques mois montrent clairement qu'un régime à faible index glycémique diminue la concentration plasmatique des triglycérides et des LDL et augmente celle des HDL par rapport à un régime à index glycémique élevé (figure 11) [73, 117, 119-121, 123, 125, 126, 128-130, 143, 144]. Quatre études d'observation transversales réalisées sur 2 810, 13 907, 1 420 et 185 individus confirment qu'un régime à index ou à charge glycémique faible est associé à une concentration plasmatique respectivement élevée et basse de HDL et de triglycérides après ajustement pour les facteurs confondants [131, 145-147]. De plus, une de ces études rapporte, d'une part, que la charge glycémique du régime est plus fortement associée au profil des lipoprotéines plasmatiques que l'index glycémique, suggérant encore une fois que la quantité et non pas seulement la qualité des sucres absorbés est un paramètre important, et d'autre part que la relation est plus marquée chez

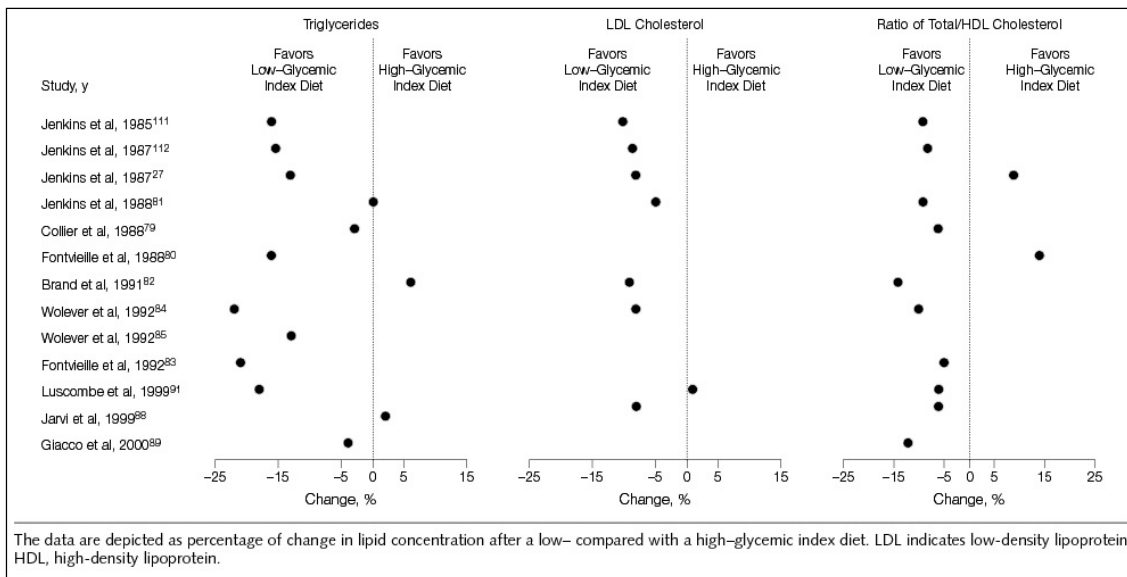


Figure 11. Modification de la concentration des lipoprotéines plasmatiques selon l'index glycémique des aliments consommés (d'après [289]).

les personnes en surpoids ou obèses [147]. Une étude transversale réalisée sur 394 hommes âgés ne retrouve pas l'association entre l'index glycémique du régime et le profil des lipoprotéines plasmatiques, mais avec une échelle de variation de l'index glycémique qui est faible par rapport aux autres études [148]. En ce qui concerne les sucres simples, plusieurs études transversales ou longitudinales montrent que les régimes riches en saccharose sont aussi associés à une plus faible concentration plasmatique de HDL après ajustement pour les facteurs confondants, et ce quels que soient le sexe et l'origine ethnique des individus [149-151]. Plusieurs études d'intervention montrent que les régimes riches en saccharose induisent également une élévation de la concentration plasmatique de triglycérides due à la fois à une sécrétion hépatique augmentée et à une diminution de la clairance des VLDL [152, 153]. A noter que le fructose, qui par rapport au glucose a tendance à favoriser l'estérification plutôt que l'oxydation des acides gras, est suspecté d'être l'élément actif dans la stimulation de la sécrétion hépatique des VLDL [154]. Les études d'intervention réalisées chez l'homme ont donné des résultats inconsistants [155-157] mais la quasi-totalité des

études effectuées chez l'animal montrent que les régimes riches en fructose élèvent bien la concentration plasmatique de triglycérides après quelques semaines [92].

Les aliments riches en fibres à faible index glycémique sont aussi associés ou induisent une diminution de la concentration plasmatique de triglycérides et de LDL et une augmentation de celle des HDL [67, 158, 159]. Ces effets pourraient résulter d'une diminution de la réabsorption intestinale des acides biliaires et du cholestérol [160, 161], de même que de la production d'acides gras à courte chaîne par les fermentations bactériennes du côlon qui, une fois réabsorbés, peuvent inhiber la synthèse hépatique de cholestérol [162-164].

Apport en sucres et maladies cardiovasculaires

Les phénotypes intermédiaires associés à un régime à index glycémique élevé ou riche en sucres simples (augmentation des LDL et des triglycérides et baisse des HDL sanguins, résistance à l'insuline, syndrome métabolique, obésité, diabète de type 2) sont tous des facteurs de risque cardiovasculaire [165-173].

Mais il existe d'autres mécanismes par lesquels les aliments à index glycémique élevé pourraient favoriser le développement des maladies cardiovasculaires. Ainsi, l'hyperglycémie post-prandiale crée un stress oxydant en augmentant la concentration des formes chimiques réactives de l'oxygène et en diminuant les concentrations d'anti-oxydants dans l'organisme, ce qui peut aboutir en particulier à une dysfonction des cellules endothéliales et à une stimulation des phénomènes de thrombose [100, 101, 174-177]. L'hyperinsulinémie induite par les aliments à index glycémique élevé favoriserait également la dysfonction endothéliale et la thrombose [125, 171, 178]. Un autre mécanisme ferait intervenir la stimulation de l'état inflammatoire de l'organisme par les régimes à index glycémique élevé [141], l'inflammation systémique constituant un facteur indépendant de risque cardiovasculaire [179-185]. En accord avec l'ensemble de ces données, il existe plusieurs arguments épidémiologiques en faveur d'une relation entre un régime à index glycémique élevé ou riche en sucres simples et un risque cardiovasculaire augmenté. D'abord les observations initiales faites dans les années 1960 sur l'existence d'une corrélation étroite entre la consommation de sucres simples (principalement sous forme de saccharose) et la fréquence des maladies coronariennes entre différentes populations ou au sein d'une même population [186, 187]. Malheureusement, ces résultats ne sont pas univoques, tout comme ceux des études plus récentes qui ont analysé les relations entre l'apport en sucres simples et la fréquence des maladies cardiovasculaires, car les données n'ont pas été ajustées pour les facteurs confondants. Ainsi, une étude américaine prospective sur 34 492 femmes suivies pendant 9 ans n'a pas permis de mettre en évidence une relation entre la consommation de sucreries et de desserts et le risque de maladies coronariennes, mais les boissons sucrées n'ont pas été prises en compte alors qu'elles représentent la première source de sucres

ajoutés [188]. Une étude transversale écossaise réalisée en 1985 sur 10 359 adultes rapporte que l'apport de sucres simples ajoutés ou naturels n'est pas corrélé à la prévalence des maladies coronaires, mais les données n'ont pas été ajustées pour les facteurs confondants nutritionnels [189]. Par contre, l'étude prospective américaine sur 75 521 infirmières suivies pendant 10 ans indique clairement que la charge glycémique du régime est étroitement corrélée à la fréquence des maladies coronariennes après ajustement pour les facteurs confondants, avec un risque relatif qui augmente de 98% entre les groupes extrêmes (figure 12) [190]. Cette étude montre que la corrélation est particulièrement marquée chez les sujets obèses ou en surcharge pondérale et que l'index glycémique des aliments (ou encore mieux la charge glycémique) est un bien meilleur facteur prédictif du risque cardiovasculaire que la classification classique des apports en sucres simples et complexes. Une autre étude prospective sur 646 hommes suivis pendant 10 ans ne rapporte pas d'association significative entre l'index glycémique du régime

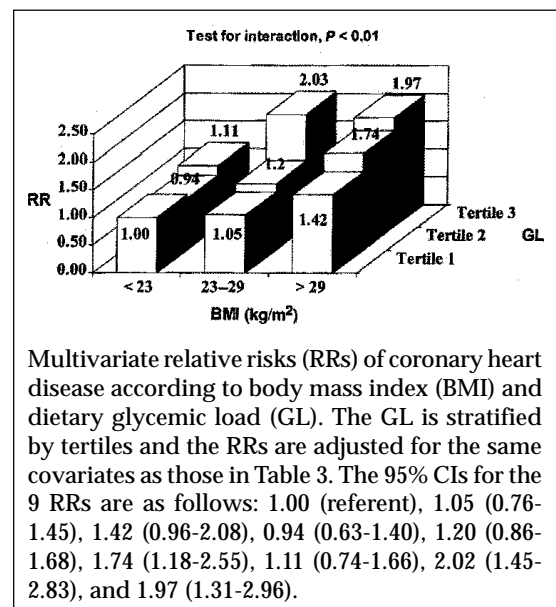


Figure 12. Analyse prospective du risque relatif de développer une maladie coronaire selon la charge glycémique des aliments consommés et l'index de poids corporel (d'après [190]).

et la fréquence des maladies coronariennes, mais le nombre de sujets et de cas pathologiques observés est très faible [148].

Un grand nombre d'études montrent par ailleurs que l'hyperglycémie post-prandiale ou à jeun est associée à un risque cardiovasculaire plus élevé, pour des valeurs de glucose sanguin qui restent inférieures à celles des diabétiques. Ainsi, une méta-analyse de vingt études prospectives qui ont suivi un total de 95 783 individus non diabétiques sur une durée moyenne de douze ans indique que le risque relatif d'infarctus du myocarde et d'accidents cérébraux vasculaires est augmenté respectivement de 33 et 58% lorsque la concentration sanguine de glucose passe de 4,2 à 6,1 mM à jeun et de 4,2 à 7,8 mM après un test de tolérance au glucose (figure 13) [191]. Ces résultats ont été confirmés après ajustement pour les facteurs confondants par deux études prospectives plus récentes sur 17 285 et 2 363 sujets non diabétiques suivis pendant 20 et 8 ans [192, 193]. De plus, une méta-analyse de dix-sept études prospectives qui ont été réalisées sur un total de 1 638 individus non diabétiques suivis pendant une période moyenne de 8 ans suggère que l'hyperinsulinémie est également un facteur de risque cardiovasculaire [194]. L'existence d'une association entre l'hyperinsulinémie et une fréquence plus élevée de maladies cardiovasculaires a été récemment confirmée par une étude prospective sur 2 569 sujets non diabétiques suivis pendant 8 ans après ajustement pour les facteurs confondants [195].

Là encore, plusieurs études prospectives

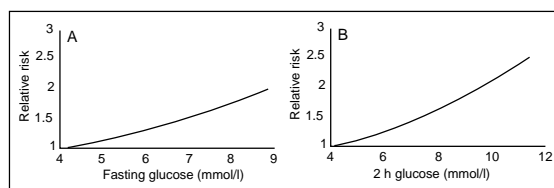


Figure 13. Analyse prospective du risque relatif d'accidents cardiovasculaires en fonction de la concentration sanguine de glucose à jeun ou après un test de tolérance au glucose chez des sujets non diabétiques (d'après [191]).

montrent que la consommation d'aliments riches en fibres à faible index glycémique est associée à une diminution de la fréquence des maladies coronariennes et des accidents cérébraux vasculaires après ajustement pour les facteurs confondants [196-198].

Autres relations entre l'apport en sucres et la santé

Plusieurs études transversales et prospectives montrent que les régimes à index ou charge glycémique élevée sont associés, après ajustement pour les facteurs confondants, à une augmentation de 30 à 80% du risque de développer un cancer du côlon [199, 200], du sein [201], de l'ovaire [202], du poumon [203] ou du pancréas [204]. Une des études transversales, réalisée sur 1 953 cas de cancer du côlon et 4 154 sujets contrôles, indique que l'association est en particulier indépendante de l'apport en fibres (figure 14) [199]. Dans l'étude prospective de 180 cas de cancer du pancréas collectés sur 88 802 femmes suivies pendant 18 ans, l'association est observée seulement chez les sujets obèses ou en surcharge pondérale ayant une faible activité physique, avec un risque relatif augmenté de 267 et 317% par un régime respectivement à charge glycémique élevée ou riche en fructose [204] (tableau 3).

De manière cohérente, un régime riche en aliments raffinés ne contenant pour l'essentiel que des sucres complexes a également été associé à un risque accru de développer un cancer du côlon [205-208], du sein [209-211], de l'estomac [212-215] ou d'autres tissus [216]. De même, de nombreuses études transversales et prospectives montrent que les régimes riches en sucres simples sont associés, après ajustement pour les facteurs confondants, à un risque augmenté de 40 à 280% de développer un cancer du côlon [200, 205, 217-221], du sein [209, 210, 222], du poumon [203], du pancréas [204, 223], du petit intestin [224], de l'estomac [225] ou du canal biliaire [226].

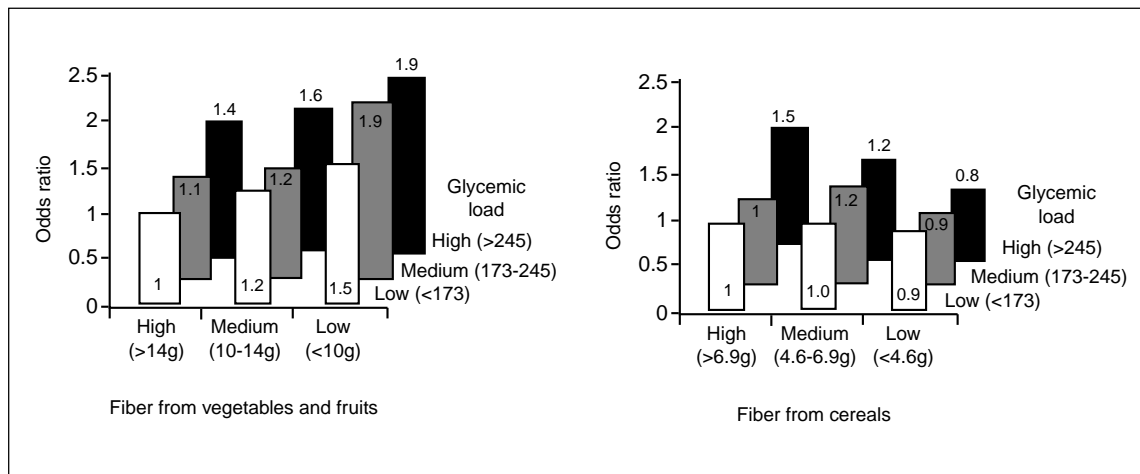


Figure 14. Analyse transversale du risque de cancer du côlon selon la charge glycémique des aliments consommés et l'apport en fibres provenant des fruits et légumes ou des céréales (d'après [199]).

Tableau 3. Analyse prospective du risque de cancer pancréatique selon la charge ou l'index glycémique des aliments consommés ou selon l'apport en fructose (d'après [204]).

Multivariable relative risks (MV RRs) and 95% confidence interval (CIs) for pancreatic cancer according to quartiles of glycemic index, glycemic load, and fructose intake, stratified by body mass index (BMI) and physical activity level, in the Nurses' Health Study, 1980-1998*.

	BMI <25 and moderate/ high physical activity		Intermediate group ^a		BMI ≥25 and low physical activity	
	Case sub- jects/PY	MV RR (95% CI)	Case sub- jects/PY	MV RR (95% CI)	Case sub- jects/PY	MV RR (95% CI)
Glycemic load						
Q1 84 (<98) ^b	16/135 737	1.0 (referent)	20/173 269	1.0 (referent)	6/59 234	1.0 (referent)
Q2 109 (98-119)	8/138 924	0.64 (0.27 to 1.51)	22/172 394	1.16 (0.63 to 2.14)	8/57 563	1.53 (0.53 to 4.42)
Q3 130 (120-142)	12/137 468	0.99 (0.45 to 2.06)	20/178 841	1.03 (0.55 to 1.92)	11/55 182	2.32 (0.85 to 6.33)
Q4 161 (>142)	12/130 446	1.03 (0.48 to 2.22)	25/179 708	1.29 (0.71 to 2.33)	14/58 085	2.67 (1.02 to 6.99)
P _{trend}		.79		.47		.03
Glycemic index						
Q1 66 (<70) ^c	11/145 948	1.0 (referent)	17/164 506	1.0 (referent)	6/57 530	1.0 (referent)
Q2 72 (70-73)	12/143 262	1.28 (0.55 to 2.97)	30/170 489	1.84 (1.01 to 3.33)	12/54 265	2.18 (0.81 to 5.81)
Q3 76 (74-78)	16/135 982	1.88 (0.85 to 4.15)	27/178 757	1.62 (0.88 to 2.98)	5/55 290	0.87 (0.26 to 2.86)
Q4 80 (>78)	9/117 382	1.24 (0.50 to 3.06)	13/190 461	0.75 (0.36 to 1.55)	16/62 979	2.77 (1.08 to 7.10)
P _{trend}		.40		.51		.08
Fructose						
Q1 12 (<17) ^c	14/122 522	1.0 (referent)	20/184 999	1.0 (referent)	5/59 796	1.0 (referent)
Q2 20 (17-23)	12/139 762	0.97 (0.44 to 2.14)	15/174 285	0.82 (0.42 to 1.60)	10/57 334	2.27 (0.77 to 6.69)
Q3 28 (24-33)	14/142 989	1.10 (0.51 to 2.38)	29/174 080	1.57 (0.88 to 2.79)	10/54 154	2.49 (0.84 to 7.36)
Q4 42 (>33)	8/137 302	0.64 (0.26 to 1.55)	23/170 849	1.25 (0.68 to 2.29)	14/58 780	3.17 (1.13 to 8.91)
P _{trend}		.35		.25		.04

*MV RRs are from Cox proportional hazards models that included height (five categories), pack-years of smoking (past 15 years: current and past smokers separately), history of diabetes mellitus and cholecystectomy, and quintiles of calorie intake. Women whose questionnaires were missing information on BMI or physical activity were excluded (six case subjects with pancreatic cancer). PY = person-year; Q1-Q4 = quartiles 1-4.

^aIntermediate group = either BMI ≥25 with moderate/high physical activity or BMI <25 with low physical activity. ^bMedian (quartile cutpoints). ^cTest for trend.

Les mécanismes en cause pourraient être liés à la diminution des apports en certains nutriments protecteurs, qui est potentiellement associée aux régimes à index glycémique élevé ou riches en sucres simples [227]. Mais plusieurs arguments suggèrent aussi que l'hyperinsulinémie et la résistance à l'insuline qui accompagnent ce type de régimes constituent des facteurs importants dans le développement des cancers du sein [228-231], du côlon [232, 233] et probablement d'autres tissus [234, 235]. L'hyperglycémie post-prandiale a également été associée à une fréquence augmentée des cancers du côlon [233, 236, 237] ou du sein [238]. L'association est encore plus forte avec l'hyperglycémie chronique, qui a pendant longtemps été utilisée comme marqueur de diagnostic des cancers [239-243]. Un grand nombre d'études transversales et prospectives montre que le risque de développer un cancer du côlon [244-251], du sein [238, 252, 253], du pancréas [254, 255], du foie [256, 257] ou de l'endomètre [253, 258, 259] est augmenté chez les diabétiques. De plus, l'obésité, qui est un autre phénotype intermédiaire possiblement associé aux régimes à index glycémique élevé ou riches en sucres simples, semble également être un facteur de risque important pour les cancers du sein [260-267], du côlon [233, 268] ainsi que d'autres tissus [269-272]. A noter qu'à l'inverse, la consommation d'aliments riches en fibres à faible index glycémique a été associée de manière répétée à une diminution de la fréquence de plusieurs types de cancers [273, 274].

Un autre effet majeur de l'apport en sucres sur la santé concerne le risque de caries dentaires qui a été analysé par de multiples études transversales et prospectives. Sur un total de 36 études disponibles, une montre une relation forte, 19 une relation modérée et 16 une relation faible mais significative entre l'apport en sucres simples et la fréquence des caries dentaires (tableau 4) [275]. L'association, qui s'explique relativement bien par la

Tableau 4. Association entre le risque de caries dentaires et l'apport en sucres simples dans les principales études réalisées à ce jour (d'après [275]).

	Strong	Moderate	Weak	Total
Cohort studies	1	7	4	12
Case-control studies	0	1	0	1
Cross-sectional studies	0	11	12	23
Total	1	19	16	36

Toutes les études ont trouvé une association statistiquement significative, même si la force de l'association varie d'une étude à l'autre.

prolifération de bactéries productrices d'acides utilisant les sucres simples comme substrats énergétiques, s'observe aussi bien chez les enfants que chez les adultes et concerne non seulement la quantité de sucres ingérés mais aussi la fréquence des prises d'aliments sucrés [276-281].

Conclusion

Bien que les mécanismes ne soient pas encore tous parfaitement décrits, les données publiées à ce jour suggèrent qu'un excès chronique d'aliments sucrés favorise le développement de la surcharge pondérale et de l'obésité, de la résistance à l'insuline et du syndrome métabolique, du diabète de type 2, des maladies cardiovasculaires, de certains cancers et des caries dentaires. Etant donné que les sucres complexes contenus dans les aliments raffinés ont des effets physiopathologiques similaires aux sucres simples et diminuent de la même façon la qualité nutritionnelle du régime en apportant des « calories vides » pratiquement dépourvues de vitamines, minéraux et autres micronutriments, le critère le plus relevant semble être l'index glycémique ou, mieux encore, la charge glycémique du régime plus que l'apport en sucres simples, bien que des questions restent en suspens sur les effets propres de certains sucres simples comme le fructose [92]. Cette conclusion est partagée par la plupart des scientifiques [110, 282-

Tableau 5. Récapitulatif des recommandations pour l'apport en sucres simples en vigueur en 1999 dans les quinze Etats membres de l'Union européenne (d'après [297]).

Country	Sugar guidelines
Austria	No quantitative recommendation
Belgium	No quantitative recommendation: total CHO should provide 55-75% total energy with starch contributing minimum 50%, moderate sugar intake (ministère des Affaires sociales, de la Santé publique et de l'Environnement, 1997)
Denmark	Maximum 10% energy from added sugar for children and people on low energy diets (Asp, 1997)
Finland	Maximum 10% energy from added sugar for children and people on low energy diets (National Nutrition Council, 1989)
France	No quantitative recommendation (Dupin et al, 1992)
Germany	Maximum 10% energy from sucrose (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 1991)
Greece	Maximum 10% energy from added sugar (Comité européen des fabricants de sucre, personal communication)
Ireland	No quantitative recommendation
Italy	Between 10-15% energy from total sugar (Comité européen des fabricants de sucre, personal communication)
Luxembourg	See Belgian data
The Netherlands	Up to 25% energy from total sugars (Voorlichtings-bureau voor de Voeding, Zo eet Nederland, 1992-1993)
Portugal	No quantitative recommendation
Spain	Maximum 10% energy from added sugar (Serra-Majem et al, 1995)
Sweden	Maximum 10% energy from added sugar for children and people on low energy diets (Asp, 1997)
UK	Maximum 10% energy from NMES (Department of Health, 1991)

CHO : carbohydrates. NMES : non-milk extrinsic sugars.

293] mais pas par tous [294-297]. Ces derniers, qui pensent qu'il est trop tôt pour tirer des conclusions, font une erreur de raisonnement relativement commune dans la communauté scientifique et médicale. En effet, les phénotypes intermédiaires comme l'obésité, le diabète de type 2 ou l'hypertension et les maladies cardiovasculaires ou cancers associés, résultent d'interactions multiples entre des facteurs génétiques et environnementaux qui ont chacun des effets relativement faibles [298]. L'étude de l'effet d'un facteur particulier est donc très sensible aux variations non contrôlées des autres facteurs, ce qui est une chose commune dans les études épidémiologiques ou génétiques réalisées chez l'homme. Cela explique que les associations transversales ou prospectives entre un facteur environnemental ou génétique et un phénotype intermédiaire ou pathologique ne se retrouvent pas de manière systématique d'une étude à l'autre [299-302].

Le point important est de savoir si l'association se retrouve ou non de manière aléatoire dans les différentes études. Par exemple, certaines études épidémiologiques ne rapportent pas d'association entre le tabagisme et le cancer du poumon, ou rapportent même une relation inverse, mais la majorité des études montrent une association directe entre les deux phénomènes, d'où la conclusion que la relation existe bien mais qu'elle est parfois masquée par les variations des autres facteurs génétiques et environnementaux. En ce qui concerne les aliments sucrés, la majorité des études rapportent de manière cohérente que les régimes à index glycémique élevé sont associés à un certain nombre de pathologies, quelques études ne montrent pas d'association et pratiquement aucune étude ne rapporte d'association inverse. Comme pour les autres facteurs environnementaux, la preuve univoque qui reposerait sur de grandes études d'intervention randomisées et en aveugle menées pen-

dant plusieurs dizaines d'années, le temps nécessaire au développement des pathologies concernées, ne sera jamais disponible. Elle n'existe pas pour la relation entre tabagisme et cancer du poumon et a bien peu de chance d'exister un jour pour les différents facteurs nutritionnels. Par conséquent, dans une situation où la fréquence de l'obésité et du diabète de type 2 augmente fortement en France comme dans les autres pays industrialisés [69, 303, 304] et où la consommation d'aliments à index glycémique élevé ou riches en sucres simples ne cesse d'augmenter depuis deux siècles, il serait important que les pouvoirs publics prennent position et émettent des recommandations claires, comme cela est le cas dans certains pays de l'Union européenne (tableau 5).

Force est de constater, par exemple, que le ministère de l'Education nationale ne semble pas particulièrement inquiet de la présence généralisée et exclusive de distributeurs d'aliments et de boissons à index glycémique élevé ou riches en sucres simples dans les écoles, les collèges et les lycées. Il serait également important que le public soit informé de l'index glycémique et du contenu en sucres simples des aliments par un étiquetage approprié, pour qu'il soit à même de choisir en connaissance de cause et de conséquence entre du pain blanc ou du pain complet, des sodas sucrés ou de l'eau, des barres chocolatées ou des pommes [305].

Références

1. Wolever TM, Jenkins DJ, Jenkins AL, Josse RG. *The glycemic index: methodology and clinical implications*. Am J Clin Nutr, **54** (5), 846-54, 1991.
2. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. *International table of glycemic index and glycemic load values: 2002*. Am J Clin Nutr, **76** (1), 5-56, 2002.
3. Brand JC, Nicholson PL, Thorburn AW, Truswell AS. *Food processing and the glycemic index*. Am J Clin Nutr, **42** (6), 1192-6, 1985.
4. Wolever TM. *Relationship between dietary fiber content and composition in foods and the glycemic index*. Am J Clin Nutr, **51** (1), 72-5, 1990.
5. Hallfrisch J, Facn, Behall KM. *Mechanisms of the effects of grains on insulin and glucose responses*. J Am Coll Nutr, **19** (3 Suppl), 320S-325S, 2000.
6. Guyton AC, Hall JE. *Digestion and absorption in the gastrointestinal tract*. Textbook of Medical Physiology, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1996, pp. 833-844.
7. Kellett GL. *The facilitated component of intestinal glucose absorption*. J Physiol, **531** (Pt 3), 585-95, 2001.
8. Olson AL, Pessin JE. *Structure, function, and regulation of the mammalian facilitative glucose transporter gene family*. Annu Rev Nutr, **16**, 235-56, 1996.
9. Bryant NJ, Govers R, James DE. *Regulated transport of the glucose transporter GLUT4*. Nat Rev Mol Cell Biol, **3** (4), 267-77, 2002.
10. Guyton AC, Hall JE. *Metabolism of carbohydrates and formation of adenosine triphosphate*. Textbook of Medical Physiology, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1996, pp. 855-864.
11. Eaton SB, Eaton SB, 3rd. *Paleolithic vs. modern diets - Selected pathophysiological implications*. Eur J Nutr, **39** (2), 67-70, 2000.
12. Toutain J-C. *La consommation alimentaire en France de 1789 à 1964*. Economies et sociétés, Cahiers de l'ISEA, V, 11, 1909-2049, 1971.
13. Putnam JJ, Allshouse JE. *Food consumption, prices, and expenditures, 1970-97*. Economic Research Service, US Department of Agriculture, Statistical Bulletin No. 965, 1999.
14. Park YK, Yetley EA. *Intakes and food sources of fructose in the United States*. Am J Clin Nutr, **58** (5 Suppl), 737S-747S, 1993.
15. Subar AF, Krebs-Smith SM, Cook A, Kahle LL. *Dietary sources of nutrients among US adults, 1989 to 1991*. J Am Diet Assoc, **98** (5), 537-47, 1998.
16. Couet C, Rigaud D, Volatier J-L, Borys J-M, Giachetti I, Cassuto DA, Reiser P. *Enquête française de consommation alimentaire II. La consommation des glucides : aspects quantitatifs et qualitatifs*. Cahiers de Nutrition et de Diététique, **38**, 257-268, 2000.
17. Volatier J-L. *Enquête individuelle nationale sur les consommations alimentaires (INCA)*. Tec & Doc Lavoisier, Paris, 2000.
18. Kornitzer M, Bara L. *Clinical and anthropometric data, blood chemistry and nutritional patterns in the Belgian population*. Acta Cardiologica, **44**, 101-144, 1989.
19. Goldbohm RA, van den Brandt PA, Brants HA, van't Veer P, Al M, Sturmans F, Hermus RJ. *Validation of a dietary questionnaire used in a large-scale prospective cohort study on diet and cancer*. Eur J Clin Nutr, **48** (4), 253-65, 1994.
20. Gregory J, Foster K, Tyler H, Wiseman M. *The dietary and nutritional survey of British adults*. Her Majesty's Stationery Office, London, 1990.
21. Couvreur A, Simonet C. *Elaboration d'une table de*

- composition nutritionnelle des aliments vecteurs de glucides simples. Credoc, n° 154, 2000.
22. Centre d'études et de documentation du sucre. *L'économie du sucre*. <http://www.lesucre.com>, 2002.
 23. Krebs-Smith SM, Cleveland LE, Ballard-Barbash R, Cook DA, Kahle LL. *Characterizing food intake patterns of American adults*. *Am J Clin Nutr*, **65** (4 Suppl), 1264S-1268S, 1997.
 24. Farris RP, Nicklas TA, Myers L, Berenson GS. *Nutrient intake and food group consumption of 10-year-olds by sugar intake level: the Bogalusa Heart Study*. *J Am Coll Nutr*, **17** (6), 579-85, 1997.
 25. Forshee RA, Storey ML. *The role of added sugars in the diet quality of children and adolescents*. *J Am Coll Nutr*, **20** (1), 32-43, 2001.
 26. Gibson SA. *Consumption and sources of sugars in the diets of British school children: are high sugar diets nutritionally inferior?* *J Hum Nutr Diet*, **6**, 17-33, 1993.
 27. Gibson SA. *Non-milk extrinsic sugars in the diets of pre-school children: association with intakes of micronutrients, energy, fat and NSP*. *Br J Nutr*, **78** (3), 367-78, 1997.
 28. Harnack L, Stang J, Story M. *Soft drink consumption among US children and adolescents: nutritional consequences*. *J Am Diet Assoc*, **99** (4), 436-41, 1999.
 29. Bowman SA. *Diets of individuals based on energy intake from added sugars*. *Fam Econ Nutr Rev*, **12**, 31-38, 1999.
 30. Kant AK, Schatzkin A. *Consumption of energy-dense, nutrient-poor foods by the US population: effect on nutrient profiles*. *J Am Coll Nutr*, **13** (3), 285-91, 1994.
 31. Kant AK. *Consumption of energy-dense, nutrient-poor foods by adult Americans: nutritional and health implications. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. *Am J Clin Nutr*, **72** (4), 929-36, 2000.
 32. Lewis CJ, Park YK, Dexter PB, Yetley EA. *Nutrient intakes and body weights of persons consuming high and moderate levels of added sugars*. *J Am Diet Assoc*, **92** (6), 708-13, 1992.
 33. Gibson S. *Dietary sugars and micronutrient dilution in normal adults aged 65 years and over*. *Public Health Nutr*, **4** (6), 1235-44, 2001.
 34. Naismith DJ, Nelson M, Burley V, Gatenby S. *Does a high sugar diet promote overweight in children and lead to nutrient deficiencies?* *J Hum Nutr Diet*, **8**, 249-254, 1995.
 35. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW, Jr., Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA and others. *AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association*. *Stroke*, **31** (11), 2751-66, 2000.
 36. Petridou E, Karpalthios T, Dessypris N, Simou E, Trichopoulos D. *The role of dairy products and non alcoholic beverages in bone fractures among schoolage children*. *Scand J Soc Med*, **25** (2), 119-25, 1997.
 37. Wyshak G, Frisch RE. *Carbonated beverages, dietary calcium, the dietary calcium/phosphorus ratio, and bone fractures in girls and boys*. *J Adolesc Health*, **15** (3), 210-5, 1994.
 38. Wyshak G. *Teenaged girls, carbonated beverage consumption, and bone fractures*. *Arch Pediatr Adolesc Med*, **154** (6), 610-3, 2000.
 39. Ballew C, Kuester S, Gillespie C. *Beverage choices affect adequacy of children's nutrient intakes*. *Arch Pediatr Adolesc Med*, **154** (11), 1148-52, 2000.
 40. Guthrie JF. *Dietary patterns and personal characteristic of women consuming recommended amounts of calcium*. *Fam Econ Nutr Rev*, **9**, 33-49, 1996.
 41. Johnson RK, Panely C, Wang MQ. *The association between noon-time beverage consumption and the diet quality of school-aged children*. *J Child Nutr Management*, **2**, 95-100, 1998.
 42. Astrup A, Raben A. *Obesity: an inherited metabolic deficiency in the control of macronutrient balance?* *Eur J Clin Nutr*, **46** (9), 611-20, 1992.
 43. Golay A, Bobbioni E. *The role of dietary fat in obesity*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, **21**, Suppl 3, S2-11, 1997.
 44. Klesges RC, Klesges LM, Haddock CK, Eck LH. *A longitudinal analysis of the impact of dietary intake and physical activity on weight change in adults*. *Am J Clin Nutr*, **55** (4), 818-22, 1992.
 45. Lenfant C, Ernst N. *Daily dietary fat and total food-energy intakes - Third National Health and Nutrition Examination Survey, Phase 1, 1988-1991*. *Morbidity Mortality Weekly Rep*, **43**, 116-117, 1994.
 46. Nicklas TA. *Dietary studies of children: the Bogalusa Heart Study experience*. *J Am Diet Assoc*, **95** (10), 1127-33, 1995.
 47. Brun JF, Fedou C, Bouix O, Raynaud E, Orsetti A. *Evaluation of a standardized hyperglucidic breakfast test in postprandial reactive hypoglycaemia*. *Diabetologia*, **38** (4), 494-501, 1995.
 48. Lev-Ran A, Anderson RW. *The diagnosis of postprandial hypoglycemia*. *Diabetes*, **30** (12), 996-9, 1981.
 49. Stephan T, Nolan S, Khurana RC, Morgan CR, Wingert JP, Danowski TS. *Lag glucose tolerance curves*. *Am J Med Sci*, **264** (1), 41-7, 1972.
 50. Campfield LA, Smith FJ, Rosenbaum M, Hirsch J. *Human eating: evidence for a physiological basis using a modified paradigm*. *Neurosci Biobehav Rev*, **20** (1), 133-7, 1996.
 51. Friedman MI, Granneman J. *Food intake and peripheral factors after recovery from insulin-induced hypoglycemia*. *Am J Physiol*, **244** (3), R374-82, 1983.
 52. Thompson DA, Campbell RG. *Hunger in humans induced by 2-deoxy-D-glucose: glucoprivic control of taste preference and food intake*. *Science*, **198** (4321), 1065-8, 1977.

53. Ludwig DS. *Dietary glycemic index and obesity*. J Nutr, **130** (2S Suppl), 280S-283S, 2000.
54. Ludwig DS, Majzoub JA, Al-Zahrani A, Dallal GE, Blanco I, Roberts SB. *High glycemic index foods, overeating, and obesity*. Pediatrics, **103** (3), E26, 1999.
55. Rodin J, Wack J, Ferrannini E, DeFronzo RA. *Effect of insulin and glucose on feeding behavior*. Metabolism, **34** (9), 826-31, 1985.
56. Drewnowski A, Kurth CL, Rahaim JE. *Taste preferences in human obesity: environmental and familial factors*. Am J Clin Nutr, **54** (4), 635-41, 1991.
57. Marsoobian V, Grosvenor M, Jacob M, Ipp E. *Very-low-energy diets alter the counterregulatory response to falling plasma glucose concentrations*. Am J Clin Nutr, **61** (2), 373-8, 1995.
58. Slabber M, Barnard HC, Kuyl JM, Dannhauser A, Schall R. *Effects of a low-insulin-response, energy-restricted diet on weight loss and plasma insulin concentrations in hyperinsulinemic obese females*. Am J Clin Nutr, **60** (1), 48-53, 1994.
59. Spieth LE, Harnish JD, Lenders CM, Raezer LB, Pereira MA, Hangen SJ, Ludwig DS. *A low-glycemic index diet in the treatment of pediatric obesity*. Arch Pediatr Adolesc Med, **154** (9), 947-51, 2000.
60. Clapp JF, 3rd. *Maternal carbohydrate intake and pregnancy outcome*. Proc Nutr Soc, **61** (1), 45-50, 2002.
61. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. *Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis*. Lancet, **357** (9255), 505-8, 2001.
62. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, London SJ, Segal MR, Speizer FE. *Patterns of weight change and their relation to diet in a cohort of healthy women*. Am J Clin Nutr, **51** (6), 1100-5, 1990.
63. Hill JO, Prentice AM. *Sugar and body weight regulation*. Am J Clin Nutr, **62** (1 Suppl), 264S-273S; discussion 273S-274S, 1995.
64. Roberts SB, Heyman MB. *Dietary composition and obesity: do we need to look beyond dietary fat?* J Nutr, **130** (2S Suppl), 267S, 2000.
65. Holt S, Brand J, Soveny C, Hansky J. *Relationship of satiety to postprandial glycaemic, insulin and cholecystokinin responses*. Appetite, **18** (2), 129-41, 1992.
66. McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Wilson PW, Jacques PF. *Whole-grain intake is favorably associated with metabolic risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study*. Am J Clin Nutr, **76** (2), 390-8, 2002.
67. Ludwig DS, Pereira MA, Kroenke CH, Hilner JE, Van Horn L, Slattery ML, Jacobs DR, Jr. *Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults*. Jama, **282** (16), 1539-46, 1999.
68. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. *Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study*. Am J Clin Nutr, **69** (2), 308-17, 1999.
69. Kopelman PG. *Obesity as a medical problem*. Nature, **404** (6778), 635-43, 2000.
70. Vague J. *The degree of masculine differentiation of obesity: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric-calculous disease*. Am J Clin Nutr, **4**, 20-34, 1956.
71. Grill V, Bjorklund A. *Dysfunctional insulin secretion in type 2 diabetes: role of metabolic abnormalities*. Cell Mol Life Sci, **57** (3), 429-40, 2000.
72. Chew I, Brand JC, Thorburn AW, Truswell AS. *Application of glycemic index to mixed meals*. Am J Clin Nutr, **47** (1), 53-6, 1988.
73. Jenkins DJ, Wolever TM, Collier GR, Ocana A, Rao AV, Buckley G, Lam Y, Mayer A, Thompson LU. *Metabolic effects of a low-glycemic-index diet*. Am J Clin Nutr, **46** (6), 968-75, 1987.
74. Miller JC. *Importance of glycemic index in diabetes*. Am J Clin Nutr, **59** (3 Suppl), 747S-752S, 1994.
75. Wolever TM, Bolognesi C. *Prediction of glucose and insulin responses of normal subjects after consuming mixed meals varying in energy, protein, fat, carbohydrate and glycemic index*. J Nutr, **126** (11), 2807-12, 1996.
76. Del Prato S, Leonetti F, Simonson DC, Sheehan P, Matsuda M, DeFronzo RA. *Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man*. Diabetologia, **37** (10), 1025-35, 1994.
77. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. *Glucose toxicity*. Diabetes Care, **13** (6), 610-30, 1990.
78. Virkamaki A, Ueki K, Kahn CR. *Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance*. J Clin Invest, **103** (7), 931-43, 1999.
79. Boden G, Jadali F, White J, Liang Y, Mozzoli M, Chen X, Coleman E, Smith C. *Effects of fat on insulin-stimulated carbohydrate metabolism in normal men*. J Clin Invest, **88** (3), 960-6, 1991.
80. Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rossetti L. *Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake*. J Clin Invest, **93** (6), 2438-46, 1994.
81. Piatti PM, Monti LD, Pacchioni M, Pontiroli AE, Pozza G. *Forearm insulin- and non-insulin-mediated glucose uptake and muscle metabolism in man: role of free fatty acids and blood glucose levels*. Metabolism, **40** (9), 926-33, 1991.
82. Howard BV. *Dietary fatty acids, insulin resistance, and diabetes*. Ann N Y Acad Sci, **827**, 215-20, 1997.
83. Wolever TM, Jenkins DJ, Ocana AM, Rao VA, Collier GR. *Second-meal effect: low-glycemic-index foods eaten at dinner improve subsequent breakfast glycemic response*. Am J Clin Nutr, **48** (4), 1041-7, 1988.
84. Lang V, Bornet FR, Vaugelade P, van Ypersele de Strihou M, Luo J, Pacher N, Rossi F, La Droitte P, Duee PH, Slama G. *Euglycemic hyperinsulinemic clamp to assess posthepatic glucose appearance after carbohydrate loading. 2. Evaluation of corn and mung*

- bean starches in healthy men. *Am J Clin Nutr*, **69** (6), 1183-8, 1999.
85. Frost G, Leeds A, Trew G, Margara R, Dornhorst A. *Insulin sensitivity in women at risk of coronary heart disease and the effect of a low glycaemic diet*. *Metabolism*, **47** (10), 1245-51, 1998.
 86. Frost G, Keogh B, Smith D, Akinsanya K, Leeds A. *The effect of low-glycaemic carbohydrate on insulin and glucose response in vivo and in vitro in patients with coronary heart disease*. *Metabolism*, **45** (6), 669-72, 1996.
 87. Pereira MA, Jacobs DR, Jr., Pins JJ, Raatz SK, Gross MD, Slavin JL, Seaquist ER. *Effect of whole grains on insulin sensitivity in overweight hyperinsulinemic adults*. *Am J Clin Nutr*, **75** (5), 848-55, 2002.
 88. Kiens B, Richter EA. *Types of carbohydrate in an ordinary diet affect insulin action and muscle substrates in humans*. *Am J Clin Nutr*, **63** (1), 47-53, 1996.
 89. Daly ME, Vale C, Walker M, Alberti KG, Mathers JC. *Dietary carbohydrates and insulin sensitivity: a review of the evidence and clinical implications*. *Am J Clin Nutr*, **66** (5), 1072-85, 1997.
 90. Feskens EJ, Kromhout D. *Habitual dietary intake and glucose tolerance in euglycaemic men: the Zutphen Study*. *Int J Epidemiol*, **19** (4), 953-9, 1990.
 91. Sevak L, McKeigue PM, Marmot MG. *Relationship of hyperinsulinemia to dietary intake in south Asian and European men*. *Am J Clin Nutr*, **59** (5), 1069-74, 1994.
 92. Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. *Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome*. *Am J Clin Nutr*, **76** (5), 911-22, 2002.
 93. Byrnes SE, Miller JC, Denyer GS. *Amylopectin starch promotes the development of insulin resistance in rats*. *J Nutr*, **125** (6), 1430-7, 1995.
 94. Higgins JA, Brand Miller JC, Denyer GS. *Development of insulin resistance in the rat is dependent on the rate of glucose absorption from the diet*. *J Nutr*, **126** (3), 596-602, 1996.
 95. Kabir M, Rizkalla SW, Champ M, Luo J, Boillot J, Bruzzo F, Slama G. *Dietary amylose-amylopectin starch content affects glucose and lipid metabolism in adipocytes of normal and diabetic rats*. *J Nutr*, **128** (1), 35-43, 1998.
 96. Jenkins DJ, Axelsen M, Kendall CW, Augustin LS, Vuksan V, Smith U. *Dietary fibre, lente carbohydrates and the insulin-resistant diseases*. *Br J Nutr*, **83**, Suppl 1, S157-63, 2000.
 97. Laedtke T, Kjemis L, Porksen N, Schmitz O, Veldhuis J, Kao PC, Butler PC. *Overnight inhibition of insulin secretion restores pulsatility and proinsulin/insulin ratio in type 2 diabetes*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **279** (3), E520-8, 2000.
 98. Nijpels G. *Determinants for the progression from impaired glucose tolerance to non-insulin-dependent diabetes mellitus*. *Eur J Clin Invest*, **28**, Suppl 2, 8-13, 1998.
 99. Reaven GM. *Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition*. *Annu Rev Med*, **44**, 121-31, 1993.
 100. Ceriello A, Bortolotti N, Crescentini A, Motz E, Lizzio S, Russo A, Ezsol Z, Tonutti L, Taboga C. *Antioxidant defences are reduced during the oral glucose tolerance test in normal and non-insulin-dependent diabetic subjects*. *Eur J Clin Invest*, **28** (4), 329-33, 1998.
 101. Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, Pieri C, Marra M, Tonutti L, Lizzio S, Feletto F, Catone B, Taboga C. *Meal-induced oxidative stress and low-density lipoprotein oxidation in diabetes: the possible role of hyperglycemia*. *Metabolism*, **48** (12), 1503-8, 1999.
 102. Unger RH. *Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications*. *Diabetes*, **44** (8), 863-70, 1995.
 103. Campbell GD. *Diabetes in Asians and Africans in and around Durban*. *S Afr Med J*, **37**, 1195-1208, 1963.
 104. Cohen AM, Bavy S, Poznanski R. *Change of diet of Yemenite Jews in relation to diabetes and ischaemic heart disease*. *Lancet*, **2**, 1399-1401, 1961.
 105. Kawate R, Yamakido M, Nishimoto Y, Bennett PH, Hamman RF, Knowler WC. *Diabetes mellitus and its vascular complications in Japanese migrants on the Island of Hawaii*. *Diabetes Care*, **2** (2), 161-70, 1979.
 106. Cohen AM. *Fats and carbohydrates as factors in atherosclerosis and diabetes in Yemenite Jews*. *Amer Heart J*, **65**, 291-293, 1963.
 107. Yudkin J. *Dietary fat and dietary sugar in relation to ischemic heart disease and diabetes*. *Lancet*, **2**, 4-5, 1964.
 108. Salmeron J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ, Stampfer MJ, Wing AL, Willett WC. *Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men*. *Diabetes Care*, **20** (4), 545-50, 1997.
 109. Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. *Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women*. *Jama*, **277** (6), 472-7, 1997.
 110. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. *Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women*. *N Engl J Med*, **345** (11), 790-7, 2001.
 111. Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Jr., Slavin J, Sellers TA, Folsom AR. *Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women*. *Am J Clin Nutr*, **71** (4), 921-30, 2000.
 112. Bantle JP, Laine DC, Thomas JW. *Metabolic effects of dietary fructose and sucrose in types I and II diabetic subjects*. *Jama*, **256** (23), 3241-6, 1986.
 113. Bantle JP, Swanson JE, Thomas W, Laine DC. *Metabolic effects of dietary sucrose in type II diabetic subjects*. *Diabetes Care*, **16** (9), 1301-5, 1993.
 114. Bornet F, Haardt MJ, Costagliola D, Blayo A, Slama G. *Sucrose or honey at breakfast have no*

- additional acute hyperglycaemic effect over an isoglucidic amount of bread in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*, **28** (4), 213-7, 1985.
115. Forlani G, Galuppi V, Santacroce G, Braione AF, Giangiulio S, Ciavarella A, Vannini P. Hyperglycemic effect of sucrose ingestion in IDDM patients controlled by artificial pancreas. *Diabetes Care*, **12** (4), 296-8, 1989.
 116. Wise JE, Keim KS, Huisinga JL, Willmann PA. Effect of sucrose-containing snacks on blood glucose control. *Diabetes Care*, **12** (6), 423-6, 1989.
 117. Brand JC, Colagiuri S, Crossman S, Allen A, Roberts DC, Truswell AS. Low-glycemic index foods improve long-term glycemic control in NIDDM. *Diabetes Care*, **14** (2), 95-101, 1991.
 118. Calle-Pascual AL, Gomez V, Leon E, Bordiu E. Foods with a low glycemic index do not improve glycemic control of both type 1 and type 2 diabetic patients after one month of therapy. *Diabetes Metab*, **14** (5), 629-33, 1988.
 119. Collier GR, Giudici S, Kalmusky J. Low glycaemic index starchy foods improve glucose control and lower serum cholesterol in diabetic children. *Diabetes Nutr Metab*, **1**, 11-19, 1988.
 120. Fontvieille AM, Acosta M, Rizkalla SW. A moderate switch from high to low glycaemic-index foods for 3 weeks improves the metabolic control of type 1 (IDDM) diabetic subjects. *Diabetes Nutr Metab*, **1**, 139-143, 1988.
 121. Fontvieille AM, Rizkalla SW, Penfornis A, Acosta M, Bornet FR, Slama G. The use of low glycaemic index foods improves metabolic control of diabetic patients over five weeks. *Diabet Med*, **9** (5), 444-50, 1992.
 122. Frost G, Wilding J, Beecham J. Dietary advice based on the glycaemic index improves dietary profile and metabolic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*, **11** (4), 397-401, 1994.
 123. Giacco R, Parillo M, Rivellese AA, Lasorella G, Giacco A, D'Episcopo L, Riccardi G. Long-term dietary treatment with increased amounts of fiber-rich low-glycemic index natural foods improves blood glucose control and reduces the number of hypoglycemic events in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*, **23** (10), 1461-6, 2000.
 124. Gilbertson HR, Brand-Miller JC, Thorburn AW, Evans S, Chondros P, Werther GA. The effect of flexible low glycemic index dietary advice versus measured carbohydrate exchange diets on glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, **24** (7), 1137-43, 2001.
 125. Jarvi AE, Karlstrom BE, Granfeldt YE, Bjorck IE, Asp NG, Vessby BO. Improved glycemic control and lipid profile and normalized fibrinolytic activity on a low-glycemic index diet in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, **22** (1), 10-8, 1999.
 126. Jenkins DJ, Wolever TM, Buckley G, Lam KY, Giudici S, Kalmusky J, Jenkins AL, Patten RL, Bird J, Wong GS and others. Low-glycemic-index starchy foods in the diabetic diet. *Am J Clin Nutr*, **48** (2), 248-54, 1988.
 127. Lafrance L, Rabasa-Lhoret R, Poisson D, Ducros F, Chiasson JL. Effects of different glycaemic index foods and dietary fibre intake on glycaemic control in type 1 diabetic patients on intensive insulin therapy. *Diabet Med*, **15** (11), 972-8, 1998.
 128. Luscombe ND, Noakes M, Clifton PM. Diets high and low in glycemic index versus high monounsaturated fat diets: effects on glucose and lipid metabolism in NIDDM. *Eur J Clin Nutr*, **53** (6), 473-8, 1999.
 129. Wolever TM, Jenkins DJ, Vuksan V, Jenkins AL, Wong GS, Josse RG. Beneficial effect of low-glycemic index diet in overweight NIDDM subjects. *Diabetes Care*, **15** (4), 562-4, 1992.
 130. Wolever TM, Jenkins DJ, Vuksan V, Jenkins AL, Buckley GC, Wong GS, Josse RG. Beneficial effect of a low glycaemic index diet in type 2 diabetes. *Diabet Med*, **9** (5), 451-8, 1992.
 131. Buyken AE, Toeller M, Heitkamp G, Karamanos B, Rottiers R, Muggeo M, Fuller JH. Glycemic index in the diet of European outpatients with type 1 diabetes: relations to glycosylated hemoglobin and serum lipids. *Am J Clin Nutr*, **73** (3), 574-81, 2001.
 132. Wolever TM, Hamad S, Chiasson JL, Josse RG, Leiter LA, Rodger NW, Ross SA, Ryan EA. Day-to-day consistency in amount and source of carbohydrate associated with improved blood glucose control in type 1 diabetes. *J Am Coll Nutr*, **18** (3), 242-7, 1999.
 133. He C, Sabol J, Mitsuhashi T, Vlassara H. Dietary glycotoxins: inhibition of reactive products by aminoguanidine facilitates renal clearance and reduces tissue sequestration. *Diabetes*, **48** (6), 1308-15, 1999.
 134. Stitt AW, He C, Vlassara H. Characterization of the advanced glycation end-product receptor complex in human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, **256** (3), 549-56, 1999.
 135. Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, Bucala R, Liu C, Buenting C, Heitmann K, Vlassara H. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, **94** (12), 6474-9, 1997.
 136. Hauner H. Insulin resistance and the metabolic syndrome-a challenge of the new millennium. *Eur J Clin Nutr*, **56**, Suppl 1, S25-9, 2002.
 137. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*, **106** (3), 286-8, 2002.
 138. Rodwell VW, Nordstrom JL, Mitschelen JJ. Regulation of HMG-CoA reductase. *Adv Lipid Res*, **14**, 1-74, 1976.
 139. Bausserman LL, Bernier DN, McAdam KP, Herbert PN. Serum amyloid A and high density lipoproteins during the acute phase response. *Eur J Clin Invest*, **18** (6), 619-26, 1988.
 140. Hardardottir I, Grunfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr*

- Opin Lipidol, 5 (3), 207-15, 1994.
141. Liu S, Manson JE, Buring JE, Stampfer MJ, Willett WC, Ridker PM. *Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women.* Am J Clin Nutr, 75 (3), 492-8, 2002.
 142. Malle E, Steinmetz A, Raynes JG. *Serum amyloid A (SAA): an acute phase protein and apolipoprotein.* Atherosclerosis, 102 (2), 131-46, 1993.
 143. Jenkins DJ, Wolever TM, Kalmusky J, Giudici S, Giordano C, Wong GS, Bird JN, Patten R, Hall M, Buckley G and others. *Low glycemic index carbohydrate foods in the management of hyperlipidemia.* Am J Clin Nutr, 42 (4), 604-17, 1985.
 144. Jenkins DJ, Wolever TM, Kalmusky J, Giudici S, Giordano C, Patten R, Wong GS, Bird JN, Hall M, Buckley G and others. *Low-glycemic index diet in hyperlipidemia: use of traditional starchy foods.* Am J Clin Nutr, 46 (1), 66-71, 1987.
 145. Ford ES, Liu S. *Glycemic index and serum high-density lipoprotein cholesterol concentration among us adults.* Arch Intern Med, 161 (4), 572-6, 2001.
 146. Frost G, Leeds AA, Dore CJ, Madeiros S, Brading S, Dornhorst A. *Glycaemic index as a determinant of serum HDL-cholesterol concentration.* Lancet, 353 (9158), 1045-8, 1999.
 147. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC. *Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women.* Am J Clin Nutr, 73 (3), 560-6, 2001.
 148. Van Dam RM, Visscher AW, Feskens EJ, Verhoef P, Kromhout D. *Dietary glycemic index in relation to metabolic risk factors and incidence of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study.* Eur J Clin Nutr, 54 (9), 726-31, 2000.
 149. Archer SL, Liu K, Dyer AR, Ruth KJ, Jacobs DR, Jr., Van Horn L, Hilner JE, Savage PJ. *Relationship between changes in dietary sucrose and high density lipoprotein cholesterol: the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults.* Ann Epidemiol, 8 (7), 433-8, 1998.
 150. Ernst N, Fisher M, Smith W, Gordon T, Rifkind BM, Little JA, Mishkel MA, Williams OD. *The association of plasma high-density lipoprotein cholesterol with dietary intake and alcohol consumption. The Lipid Research Clinics Prevalence Study.* Circulation, 62 (4 Pt 2), IV41-52, 1980.
 151. The US-USSR Steering Committee for Problem Area I. *The pathogenesis of atherosclerosis. Nutrient intake and its association with high-density lipoprotein and low-density lipoprotein cholesterol in selected US and USSR subpopulations.* Am J Clin Nutr, 39 (6), 942-52, 1984.
 152. Frayn KN, Kingman SM. *Dietary sugars and lipid metabolism in humans.* Am J Clin Nutr, 62 (1 Suppl), 250S-261S; discussion 261S-263S, 1995.
 153. Parks EJ, Hellerstein MK. *Carbohydrate-induced hypertriacylglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms.* Am J Clin Nutr, 71 (2), 412-33, 2000.
 154. Mayes PA. *Intermediary metabolism of fructose.* Am J Clin Nutr, 58 (5 Suppl), 754S-765S, 1993.
 155. Hollenbeck CB. *Dietary fructose effects on lipoprotein metabolism and risk for coronary artery disease.* Am J Clin Nutr, 58 (5 Suppl), 800S-809S, 1993.
 156. Jeppesen J, Chen YI, Zhou MY, Schaaf P, Coulston A, Reaven GM. *Postprandial triglyceride and retinyl ester responses to oral fat: effects of fructose.* Am J Clin Nutr, 61 (4), 787-91, 1995.
 157. Malerbi DA, Paiva ES, Duarte AL, Wajchenberg BL. *Metabolic effects of dietary sucrose and fructose in type II diabetic subjects.* Diabetes Care, 19 (11), 1249-56, 1996.
 158. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. *Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis.* Am J Clin Nutr, 69 (1), 30-42, 1999.
 159. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. *Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus.* N Engl J Med, 342 (19), 1392-8, 2000.
 160. Jenkins DJ, Wolever TM, Rao AV, Hegele RA, Mitchell SJ, Ransom TP, Bactor DL, Spadafora PJ, Jenkins AL, Mehling C and others. *Effect on blood lipids of very high intakes of fiber in diets low in saturated fat and cholesterol.* N Engl J Med, 329 (1), 21-6, 1993.
 161. Kritchevsky D, Story JA. *Binding of bile salts in vitro by nonnutritive fiber.* J Nutr, 104 (4), 458-62, 1974.
 162. Illman RJ, Topping DL, McIntosh GH, Trimble RP, Storer GB, Taylor MN, Cheng BQ. *Hypocholesterolaemic effects of dietary propionate: studies in whole animals and perfused rat liver.* Ann Nutr Metab, 32 (2), 95-107, 1988.
 163. Wolever TM, Brighenti F, Royall D, Jenkins AL, Jenkins DJ. *Effect of rectal infusion of short chain fatty acids in human subjects.* Am J Gastroenterol, 84 (9), 1027-33, 1989.
 164. Wright RS, Anderson JW, Bridges SR. *Propionate inhibits hepatocyte lipid synthesis.* Proc Soc Exp Biol Med, 195 (1), 26-9, 1990.
 165. Abbasi F, Brown BW, Jr., Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. *Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk.* J Am Coll Cardiol., 40 (5), 937-43, 2002.
 166. Boden WE. *High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial.* Am J Cardiol, 86 (12A), 19L-22L, 2000.
 167. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome.* Diabetes Care, 24 (4), 683-9, 2001.

168. Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, Ajani UA, Moreno-John G, Buring JE, Manson JE. *Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians*. Arch Intern Med, 161 (2), 242-7, 2001.
169. Malloy MJ, Kane JP. *A risk factor for atherosclerosis: triglyceride-rich lipoproteins*. Adv Intern Med, 47, 111-36, 2001.
170. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. *The disease burden associated with overweight and obesity*. Jama, 282 (16), 1523-9, 1999.
171. Reaven GM. *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. Diabetes, 37 (12), 1595-1607, 1988.
172. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. *Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial*. Diabetes Care, 16 (2), 434-44, 1993.
173. Stamler J, Daviglus ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. *Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity*. Jama, 284 (3), 311-8, 2000.
174. Ceriello A. *The post-prandial state and cardiovascular disease: relevance to diabetes mellitus*. Diabetes Metab Res Rev, 16 (2), 125-32, 2000.
175. Lefebvre PJ, Scheen AJ. *The postprandial state and risk of cardiovascular disease*. Diabet Med, 15 (Suppl 4), S63-8, 1998.
176. Marfella R, Verrazzo G, Acampora R, La Marca C, Giunta R, Lucarelli C, Paolisso G, Ceriello A, Giugliano D. *Glutathione reverses systemic hemodynamic changes induced by acute hyperglycemia in healthy subjects*. Am J Physiol, 268 (6 Pt 1), E1167-73, 1995.
177. Title LM, Cummings PM, Giddens K, Nassar BA. *Oral glucose loading acutely attenuates endothelium-dependent vasodilation in healthy adults without diabetes: an effect prevented by vitamins C and E*. J Am Coll Cardiol, 36 (7), 2185-91, 2000.
178. Mather K, Anderson TJ, Verma S. *Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology*. J Vasc Res, 38 (5), 415-22, 2001.
179. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB. *C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992*. Circulation, 99 (2), 237-42, 1999.
180. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. *Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial*. Am J Epidemiol, 144 (6), 537-47, 1996.
181. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men*. N Engl J Med, 336 (14), 973-9, 1997.
182. Ridker PM. *Novel risk factors and markers for coronary disease*. Adv Intern Med, 45, 391-418, 2000.
183. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women*. N Engl J Med, 342 (12), 836-43, 2000.
184. Ross R. *Atherosclerosis – an inflammatory disease*. N Engl J Med, 340 (2), 115-26, 1999.
185. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, Meilahn EN, Kuller LH. *Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 17 (6), 1121-7, 1997.
186. Yudkin J. *Sugar and ischaemic heart disease*. Practitioner, 198 (187), 680-3, 1967.
187. Yudkin J. *Dietary factors in arteriosclerosis: sucrose*. Lipids, 13 (5), 370-2, 1978.
188. Jacobs DR, Jr., Meyer KA, Kushi LH, Folsom AR. *Whole-grain intake may reduce the risk of ischemic heart disease death in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study*. Am J Clin Nutr, 68 (2), 248-57, 1998.
189. Bolton-Smith C, Woodward M. *Coronary heart disease: prevalence and dietary sugars in Scotland*. J Epidemiol Community Health, 48 (2), 119-22, 1994.
190. Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB, Franz M, Sampson L, Hennekens CH, Manson JE. *A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women*. Am J Clin Nutr, 71 (6), 1455-61, 2000.
191. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. *The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years*. Diabetes Care, 22 (2), 233-40, 1999.
192. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A, Eschwege E. *High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study*. Diabetes Care, 21 (3), 360-7, 1998.
193. de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. *Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study*. Diabetologia, 42 (8), 926-31, 1999.
194. Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. *Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis*. Circulation,

- 97 (10), 996-1001, 1998.
195. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. *Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study*. *Diabetes Care*, **25** (7), 1177-84, 2002.
 196. Liu S, Stampfer MJ, Hu FB, Giovannucci E, Rimm E, Manson JE, Hennekens CH, Willett WC. *Whole-grain consumption and risk of coronary heart disease: results from the Nurses' Health Study*. *Am J Clin Nutr*, **70** (3), 412-9, 1999.
 197. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode KM, Hu FB, Rimm EB, Willett WC. *Whole grain consumption and risk of ischemic stroke in women: A prospective study*. *Jama*, **284** (12), 1534-40, 2000.
 198. Wolk A, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Hu FB, Speizer FE, Hennekens CH, Willett WC. *Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women*. *Jama*, **281** (21), 1998-2004, 1999.
 199. Franceschi S, Dal Maso L, Augustin L, Negri E, Parpinel M, Boyle P, Jenkins DJ, La Vecchia C. *Dietary glycemic load and colorectal cancer risk*. *Ann Oncol*, **12** (2), 173-8, 2001.
 200. Slattery ML, Benson J, Berry TD, Duncan D, Edwards SL, Caan BJ, Potter JD. *Dietary sugar and colon cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **6** (9), 677-85, 1997.
 201. Augustin LS, Dal Maso L, La Vecchia C, Parpinel M, Negri E, Vaccarella S, Kendall CW, Jenkins DJ, Franceschi S. *Dietary glycemic index and glycemic load, and breast cancer risk: a case-control study*. *Ann Oncol*, **12** (11), 1533-8, 2001.
 202. Augustin LS, Polesel J, Bosetti C, Kendall CW, La Vecchia C, Parpinel M, Conti E, Montella M, Franceschi S, Jenkins DJ and others. *Dietary glycemic index, glycemic load and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy*. *Ann Oncol*, **14** (1), 78-84, 2003.
 203. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Ronco A, Carzoglio JC. *Dietary sugar and lung cancer: a case-control study in Uruguay*. *Nutr Cancer*, **31** (2), 132-7, 1998.
 204. Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. *Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study*. *J Natl Cancer Inst*, **94** (17), 1293-300, 2002.
 205. Franceschi S, Favero A, La Vecchia C, Negri E, Conti E, Montella M, Giacosa A, Nanni O, Decarli A. *Food groups and risk of colorectal cancer in Italy*. *Int J Cancer*, **72** (1), 56-61, 1997.
 206. Macquart-Moulin G, Riboli E, Cornee J, Charnay B, Berthezene P, Day N. *Case-control study on colorectal cancer and diet in Marseilles*. *Int J Cancer*, **38** (2), 183-91, 1986.
 207. Wynder EL, Kajitani T, Ishikawa S, Dodo H, Takano A. *Environmental factors of cancer of the colon and rectum. II. Japanese epidemiological data*. *Cancer*, **23** (5), 1210-20, 1969.
 208. Zhuo XG, Watanabe S. *Factor analysis of digestive cancer mortality and food consumption in 65 Chinese counties*. *J Epidemiol*, **9** (4), 275-84, 1999.
 209. Favero A, Parpinel M, Franceschi S. *Diet and risk of breast cancer: major findings from an Italian case-control study*. *Biomed Pharmacother*, **52** (3), 109-15, 1998.
 210. Franceschi S, Favero A, La Vecchia C, Negri E, Dal Maso L, Salvini S, Decarli A, Giacosa A. *Influence of food groups and food diversity on breast cancer risk in Italy*. *Int J Cancer*, **63** (6), 785-9, 1995.
 211. Iscovich JM, Iscovich RB, Howe G, Shiboski S, Kaldor JM. *A case-control study of diet and breast cancer in Argentina*. *Int J Cancer*, **44** (5), 770-6, 1989.
 212. Hoshiyama Y, Sasaba T. *A case-control study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption in Saitama Prefecture, Japan*. *Cancer Causes Control*, **3** (5), 441-8, 1992.
 213. Modan B, Lubin F, Barell V, Greenberg RA, Modan M, Graham S. *The role of starches in etiology of gastric cancer*. *Cancer*, **34** (6), 2087-92, 1974.
 214. Munoz N, Plummer M, Vivas J, Moreno V, De Sanjose S, Lopez G, Oliver W. *A case-control study of gastric cancer in Venezuela*. *Int J Cancer*, **93** (3), 417-23, 2001.
 215. Ramon JM, Serra-Majem L, Cerdo C, Oromi J. *Nutrient intake and gastric cancer risk: a case-control study in Spain*. *Int J Epidemiol*, **22** (6), 983-8, 1993.
 216. Levi F, Pasche C, Lucchini F, Chatenoud L, Jacobs DR, Jr., La Vecchia C. *Refined and whole grain cereals and the risk of oral, oesophageal and laryngeal cancer*. *Eur J Clin Nutr*, **54** (6), 487-9, 2000.
 217. Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, Sellers TA, Steinmetz KA, McKenzie DR, Gapstur SM, Folsom AR. *Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States)*. *Cancer Causes Control*, **5** (1), 38-52, 1994.
 218. Centonze S, Boeing H, Leoci C, Guerra V, Misciagna G. *Dietary habits and colorectal cancer in a low-risk area. Results from a population-based case-control study in southern Italy*. *Nutr Cancer*, **21** (3), 233-46, 1994.
 219. De Stefani E, Mendilaharsu M, Deneo-Pellegrini H. *Sucrose as a risk factor for cancer of the colon and rectum: a case-control study in Uruguay*. *Int J Cancer*, **75** (1), 40-4, 1998.
 220. La Vecchia C, Franceschi S, Dolara P, Bidoli E, Barbone F. *Refined-sugar intake and the risk of colorectal cancer in humans*. *Int J Cancer*, **55** (3), 386-9, 1993.
 221. Macquart-Moulin G, Riboli E, Cornee J, Kaaks R, Berthezene P. *Colorectal polyps and diet: a case-control study in Marseilles*. *Int J Cancer*, **40** (2), 179-88, 1987.
 222. Seely S, Horrobin DF. *Diet and breast cancer: the possible connection with sugar consumption*. *Med Hypotheses*, **11** (3), 319-27, 1983.
 223. Bueno de Mesquita HB, Moerman CJ, Runia S,

- Maisonneuve P. *Are energy and energy-providing nutrients related to exocrine carcinoma of the pancreas?* Int J Cancer, **46** (3), 435-44, 1990.
224. Wu AH, Yu MC, Mack TM. *Smoking, alcohol use, dietary factors and risk of small intestinal adenocarcinoma.* Int J Cancer, **70** (5), 512-7, 1997.
225. La Vecchia C, Bosetti C, Negri E, Franceschi S. *Refined sugar intake and the risk of gastric cancer.* Int J Cancer, **78** (1), 130-1, 1998.
226. Moerman CJ, Bueno de Mesquita HB, Runia S. *Dietary sugar intake in the aetiology of biliary tract cancer.* Int J Epidemiol, **22** (2), 207-14, 1993.
227. La Vecchia C, Ferraroni M, D'Avanzo B, Decarli A, Franceschi S. *Selected micronutrient intake and the risk of gastric cancer.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, **3** (5), 393-8, 1994.
228. Bruning PF, Bonfrer JM, van Noord PA, Hart AA, de Jong-Bakker M, Nooijen WJ. *Insulin resistance and breast-cancer risk.* Int J Cancer, **52** (4), 511-6, 1992.
229. Del Giudice ME, Fantus IG, Ezzat S, McKeown-Eyssen G, Page D, Goodwin PJ. *Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk.* Breast Cancer Res Treat, **47** (2), 111-20, 1998.
230. Kaaks R. *Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link?* Cancer Causes Control, **7** (6), 605-25, 1996.
231. Stoll BA. *Western nutrition and the insulin resistance syndrome: a link to breast cancer.* Eur J Clin Nutr, **53** (2), 83-7, 1999.
232. Giovannucci E. *Insulin and colon cancer.* Cancer Causes Control, **6** (2), 164-79, 1995.
233. Schoen RE, Tangen CM, Kuller LH, Burke GL, Cushman M, Tracy RP, Dobs A, Savage PJ. *Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer.* J Natl Cancer Inst, **91** (13), 1147-54, 1999.
234. Argiles JM, Lopez-Soriano FJ. *Insulin and cancer.* Int J Oncol, **18** (4), 683-7, 2001.
235. Gupta K, Krishnaswamy G, Karnad A, Peiris AN. *Insulin: a novel factor in carcinogenesis.* Am J Med Sci, **323** (3), 140-5, 2002.
236. Levine W, Dyer AR, Shekelle RB, Schoenberger JA, Stamler J. *Post-load plasma glucose and cancer mortality in middle-aged men and women. 12-year follow-up findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry.* Am J Epidemiol, **131** (2), 254-62, 1990.
237. Yamada K, Araki S, Tamura M, Sakai I, Takahashi Y, Kashihara H, Kono S. *Relation of serum total cholesterol, serum triglycerides and fasting plasma glucose to colorectal carcinoma in situ.* Int J Epidemiol, **27** (5), 794-8, 1998.
238. Muck BR, Trotnow S, Hommel G. *Cancer of the breast, diabetes and pathological glucose tolerance.* Arch Gynakol, **220** (1), 73-81, 1975.
239. Boas J. *Ueber carcinom und diabetes.* Berlin Klin Wschr, **40**, 243-247, 1903.
240. Ellinger F, Landsman H. *Frequency and course of cancer in diabetics.* NY State J Med, **44**, 259-265, 1944.
241. Freund E. *Zur diagnose des carcinoms.* Wien Med Blat, **8**, 268-269, 1885.
242. Marble A. *Diabetes and cancer.* N Engl J Med, **211**, 339-349, 1934.
243. Trinkler N. *Ueber die diagnostische verwertung des gehaltes an zucker und reducirender substanz im blute vom menschen bei verschiedenen krankheiten.* Zbl Med Wissen, **28**, 498-499, 1890.
244. Adami HO, McLaughlin J, Ekblom A, Berne C, Silverman D, Hacker D, Persson I. *Cancer risk in patients with diabetes mellitus.* Cancer Causes Control, **2** (5), 307-14, 1991.
245. Hu FB, Manson JE, Liu S, Hunter D, Colditz GA, Michels KB, Speizer FE, Giovannucci E. *Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women.* J Natl Cancer Inst, **91** (6), 542-7, 1999.
246. La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S. *History of selected diseases and the risk of colorectal cancer.* Eur J Cancer, **27** (5), 582-6, 1991.
247. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, Franceschi S. *Diabetes mellitus and colorectal cancer risk.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, **6** (12), 1007-10, 1997.
248. O'Mara BA, Byers T, Schoenfeld E. *Diabetes mellitus and cancer risk: a multisite case-control study.* J Chronic Dis, **38** (5), 435-41, 1985.
249. Weiderpass E, Gridley G, Nyren O, Ekblom A, Persson I, Adami HO. *Diabetes mellitus and risk of large bowel cancer.* J Natl Cancer Inst, **89** (9), 660-1, 1997.
250. Wideroff L, Gridley G, Mellekjaer L, Chow WH, Linet M, Keehn S, Borch-Johnsen K, Olsen JH. *Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark.* J Natl Cancer Inst, **89** (18), 1360-5, 1997.
251. Will JC, Galuska DA, Vinicor F, Calle EE. *Colorectal cancer: another complication of diabetes mellitus?* Am J Epidemiol, **147** (9), 816-25, 1998.
252. Talamini R, Franceschi S, Favero A, Negri E, Parazzini F, La Vecchia C. *Selected medical conditions and risk of breast cancer.* Br J Cancer, **75** (11), 1699-703, 1999.
253. Weiderpass E, Gridley G, Persson I, Nyren O, Ekblom A, Adami HO. *Risk of endometrial and breast cancer in patients with diabetes mellitus.* Int J Cancer, **71** (3), 360-3, 1997.
254. Fisher WE. *Diabetes: risk factor for the development of pancreatic cancer or manifestation of the disease?* World J Surg, **25** (4), 503-8, 2001.
255. DeMeo MT. *Pancreatic cancer and sugar diabetes.* Nutr Rev, **59** (4), 112-5, 2001.
256. Fujino Y, Mizoue T, Tokui N, Yoshimura T. *Prospective study of diabetes mellitus and liver cancer in Japan.* Diabetes Metab Res Rev, **17** (5), 374-9, 2001.
257. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, Franceschi S. *Diabetes mellitus and the risk of primary liver cancer.* Int J Cancer, **73** (2), 204-7, 1997.

258. Anderson KE, Anderson E, Mink PJ, Hong CP, Kushi LH, Sellers TA, Lazovich D, Folsom AR. *Diabetes and endometrial cancer in the Iowa women's health study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **10** (6), 611-6, 2001.
259. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Riboldi GL, Surace M, Benzi G, Maina A, Chiaffarino F. *Diabetes and endometrial cancer: an Italian case-control study*. *Int J Cancer*, **81** (4), 539-42, 1999.
260. Ballard-Barbash R, Swanson CA. *Body weight: estimation of risk for breast and endometrial cancers*. *Am J Clin Nutr*, **63** (3 Suppl), 437S-41S, 1996.
261. Folsom AR, Kaye SA, Prineas RJ, Potter JD, Gapstur SM, Wallace RB. *Increased incidence of carcinoma of the breast associated with abdominal adiposity in postmenopausal women*. *Am J Epidemiol*, **131** (5), 794-803, 1990.
262. Galanis DJ, Kolonel LN, Lee J, Le Marchand L. *Anthropometric predictors of breast cancer incidence and survival in a multi-ethnic cohort of female residents of Hawaii, United States*. *Cancer Causes Control*, **9** (2), 217-24, 1998.
263. Hunter DJ, Willett WC. *Diet, body size, and breast cancer*. *Epidemiol Rev*, **15** (1), 110-32, 1993.
264. Kaaks R, Van Noord PA, Den Tonkelaar I, Peeters PJ, Riboli E, Grobbee DE. *Breast-cancer incidence in relation to height, weight and body-fat distribution in the Dutch «DOM» cohort*. *Int J Cancer*, **76** (5), 647-51, 1998.
265. Sellers TA, Kushi LH, Potter JD, Kaye SA, Nelson CL, McGovern PG, Folsom AR. *Effect of family history, body-fat distribution, and reproductive factors on the risk of postmenopausal breast cancer*. *N Engl J Med*, **326** (20), 1323-9, 1992.
266. Stoll BA. *Affluence, Obesity, and Breast Cancer*. *Breast J*, **6** (2), 146-149, 2000.
267. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Baron J, Greenberg ER, Willett WC. *Body size and risk of breast cancer*. *Am J Epidemiol*, **145** (11), 1011-9, 1997.
268. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. *Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men*. *Ann Intern Med*, **122** (5), 327-34, 1995.
269. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. *Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe*. *Int J Cancer*, **91** (3), 421-30, 2001.
270. Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. *Overweight, obesity, and cancer risk*. *Lancet Oncol*, **3** (9), 565-74, 2002.
271. Josefson D. *Obesity and inactivity fuel global cancer epidemic*. *BMJ*, **322** (7292), 945, 2001.
272. Deitel M. *Increasing prevalence of obesity as a cause of cancer*. *Obes Surg*, **11** (2), 123-4, 126, 2001.
273. Chatenoud L, Tavani A, La Vecchia C, Jacobs DR, Jr., Negri E, Levi F, Franceschi S. *Whole grain food intake and cancer risk*. *Int J Cancer*, **77** (1), 24-8, 1998.
274. Jacobs DR, Jr., Marquart L, Slavin J, Kushi LH. *Whole-grain intake and cancer: an expanded review and meta-analysis*. *Nutr Cancer*, **30** (2), 85-96, 1998.
275. Burt BA, Pai S. *Sugar consumption and caries risk: a systematic review*. *J Dent Educ*, **65** (10), 1017-23, 2001.
276. Kalsbeek H, Verrips GH. *Consumption of sweet snacks and caries experience of primary school children*. *Caries Res*, **28** (6), 477-83, 1994.
277. Papas AS, Joshi A, Palmer CA, Giunta JL, Dwyer JT. *Relationship of diet to root caries*. *Am J Clin Nutr*, **61** (2), 423S-429S, 1995.
278. Rugg-Gunn AJ, Murray JJ. *The role of sugar in the aetiology of dental caries. 2. The epidemiological evidence*. *J Dent*, **11** (3), 190-9, 1983.
279. Sreebny LM. *Sugar availability, sugar consumption and dental caries*. *Community Dent Oral Epidemiol*, **10** (1), 1-7, 1982.
280. Sreebny LM. *Sugar and human dental caries*. *World Rev Nutr Diet*, **40**, 19-65, 1982.
281. Walker AR, Cleaton-Jones PE. *Sugar intake and dental caries*. *Br Dent J*, **172** (1), 7, 1992.
282. Augustin LS, Franceschi S, Jenkins DJ, Kendall CW, La Vecchia C. *Glycemic index in chronic disease: a review*. *Eur J Clin Nutr*, **56** (11), 1049-71, 2002.
283. Frost G, Dornhorst A. *The relevance of the glycaemic index to our understanding of dietary carbohydrates*. *Diabet Med*, **17** (5), 336-45, 2000.
284. Howard BV, Wylie-Rosett J. *Sugar and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the Committee on Nutrition of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association*. *Circulation*, **106** (4), 523-7, 2002.
285. Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A, Jenkins AL, Axelsen M. *Glycemic index: overview of implications in health and disease*. *Am J Clin Nutr*, **76** (1), 266S-73S, 2002.
286. Johnson RK, Frary C. *Choose beverages and foods to moderate your intake of sugars: the 2000 dietary guidelines for Americans – what's all the fuss about?* *J Nutr*, **131** (10), 2766S-2771S, 2001.
287. Leeds AR. *Glycemic index and heart disease*. *Am J Clin Nutr*, **76** (1), 286S-9S, 2002.
288. Liu S. *Intake of refined carbohydrates and whole grain foods in relation to risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease*. *J Am Coll Nutr*, **21** (4), 298-306, 2002.
289. Ludwig DS. *The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease*. *Jama*, **287** (18), 2414-23, 2002.
290. Morris KL, Zemel MB. *Glycemic index, cardiovascular disease, and obesity*. *Nutr Rev*, **57** (9 Pt 1), 273-6, 1999.
291. Pawlak DB, Ebbeling CB, Ludwig DS. *Should obese patients be counselled to follow a low-glycaemic index diet? Yes*. *Obes Rev*, **3** (4), 235-43, 2002.
292. Scheppach W, Luehrs H, Menzel T. *Beneficial health effects of low-digestible carbohydrate*

- consumption. *Br J Nutr*, **85**, Suppl 1, S23-30, 2001.
293. Willett W, Manson J, Liu S. *Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes*. *Am J Clin Nutr*, **76** (1), 274S-80S, 2002.
 294. Pi-Sunyer FX. *Glycemic index and disease*. *Am J Clin Nutr*, **76** (1), 290S-8S, 2002.
 295. Raben A. *Should obese patients be counselled to follow a low-glycaemic index diet?* *No. Obes Rev*, **3** (4), 245-56, 2002.
 296. Reaven GM. *Diet and Syndrome X*. *Curr Atheroscler Rep*, **2** (6), 503-7, 2000.
 297. Ruxton CH, Garceau FJ, Cottrell RC. *Guidelines for sugar consumption in Europe: is a quantitative approach justified?* *Eur J Clin Nutr*, **53** (7), 503-13, 1999.
 298. Kiberstis P, Roberts L. *It's not just the genes*. *Science*, **296**, 685, 2002.
 299. Ensrud KE, Stone K, Cauley JA, White C, Zmuda JM, Nguyen TV, Eisman JA, Cummings SR. *Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of fractures in older women. For the Study of Osteoporotic Fractures Research Group*. *J Bone Miner Res*, **14** (10), 1637-45, 1999.
 300. Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP, Celerier J, Corvol P. *Angiotensinogen variants and human hypertension*. *Curr Hypertens Rep*, **1** (1), 31-41, 1999.
 301. Levinson DF, Holmans PA, Laurent C, Riley B, Pulver AE, Gejman PV, Schwab SG, Williams NM, Owen MJ, Wildenauer DB and others. *No major schizophrenia locus detected on chromosome 1q in a large multicenter sample*. *Science*, **296** (5568), 739-41, 2002.
 302. Winkelmann BR, Hager J, Kraus WE, Merlini P, Keavney B, Grant PJ, Muhlestein JB, Granger CB. *Genetics of coronary heart disease: current knowledge and research principles*. *Am Heart J*, **140** (4), S11-26, 2000.
 303. Charles MA. *Update on the epidemiology of obesity and type 2 diabetes in France*. *Diabetes Metab*, **26** Suppl 3, 17-20, 2000.
 304. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. *Global and societal implications of the diabetes epidemic*. *Nature*, **414** (6865), 782-7, 2001.
 305. Center for Science in the Public Interest. *Petition to the Food and Drug Administration to require better sugar labeling on foods*. <http://www.cspinet.org/new/sugar.html> 1999.

L'auteur

Pierre Meneton
 Institut national de la santé
 et de la recherche médicale
 17, rue du Fer-à-Moulin
 75005 Paris, France

pmeneton@infobiogen.fr