

Acido linoleico: conoscenze in evoluzione sui suoi effetti di salute

Andrea Poli

Nutrition Foundation of Italy, Milano

Introduzione

L'essenzialità dell'acido linoleico è nota da molto tempo, così come il suo favorevole effetto nel controllo della colesterolemia, riconosciuto da un claim specifico autorizzato da EFSA.

La letteratura scientifica ha tuttavia ampliato le conoscenze sui possibili effetti di salute degli acidi grassi polinsaturi della famiglia omega-6, di cui l'acido linoleico rappresenta il precursore, associandone per esempio il consumo a una minore probabilità di sviluppare una patologia molto diffusa nel nostro Paese, il diabete tipo 2.

Questa rassegna, che riassume i dati raccolti ed elaborati in un recente position paper elaborato sull'argomento (Marangoni F, Agostoni C, Borghi C, et al. *Dietary linoleic acid and human health: Focus on cardiovascular and cardio-metabolic effects*. *Atherosclerosis* 2020;292:90-98), a cui si può fare riferimento per una bibliografia più completa, propone al lettore una visione aggiornata degli effetti fisiologici di questo acido grasso e dell'associazione tra il suo consumo alimentare, il livello di alcuni fattori di rischio e l'incidenza di specifiche patologie.

Struttura, funzioni e fonti alimentari

L'acido linoleico è un acido grasso a 18 atomi di carbonio con due doppi legami nella catena carboniosa ed è quindi un polinsaturo (*Polyunsaturated Fatty Acid* - PUFA). È il più diffuso e principale rappresentante degli acidi grassi omega-6 (o n-6), nei quali il primo dei due doppi legami è posto a 6 atomi di carbonio dal termine della catena carboniosa. Poiché l'organismo umano non è in grado di inserire il doppio legame in questa posizione nella molecola dell'acido grasso saturo con 18 atomi di carbonio, l'acido stearico – mentre può inserirlo in posizione 9, con formazione dell'acido oleico –, l'acido linoleico è considerato un acido grasso essenziale e deve essere assunto preformato con gli alimenti.

Le fonti alimentari di questo acido grasso sono peraltro numerose. L'acido linoleico è molto ben rappresentato in quasi tutti gli oli vegetali (mais, soia, girasole, cartamo), mentre minori (attorno al 7%) sono le concentrazioni nell'olio di oliva extravergine. Quantità significative di acido linoleico si trovano anche nella frutta secca a guscio (noci, mandorle, nocciole), mentre livelli inferiori sono presenti

nei cereali, nei legumi, in alcune carni, nelle uova e nei latticini.

Numerose organizzazioni nazionali e internazionali hanno proposto raccomandazioni relative alle quantità e alla tipologia di grassi alimentari da consumare in un'alimentazione orientata al mantenimento della salute e del benessere. I Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed Energia per la popolazione italiana (LARN 2014) ¹ propongono in particolare per i PUFA della serie omega-6 un apporto pari al 4-8% delle calorie totali, in sostanziale accordo con quanto riportato nel documento EFSA 2009 ²; livelli tra l'8 e il 10% dell'apporto energetico totale (quindi attorno a 20-25 g/die) vengono invece proposti per il controllo della colesterolemia e in particolare della frazione legata alle lipoproteine a bassa densità (*Low Density Lipoprotein* - LDL). Paragonare le indicazioni delle Linee Guida ai consumi nazionali non è agevole purtroppo, perché non disponiamo di dati precisi recenti relativi all'apporto alimentare di acido linoleico nel nostro Paese. Secondo l'indagine INRAN-SCAI del 2005-2006, l'apporto da acidi grassi polinsaturi totali (sommando cioè gli omega-6 e gli omega-3, che non erano differenziati in quell'indagine) era attor-

Conflitto di interessi

Andrea Poli dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Poli A. Acido linoleico: conoscenze in evoluzione sui suoi effetti di salute. *Rivista SIMG* 2020;27(5):57-63.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

no al 4,0-4,5% delle calorie totali, con piccole variazioni nelle varie classi di età. Anche assumendo che il 90% circa di questa quota sia rappresentato da omega-6, tali apporti si collocano quindi al di sotto delle raccomandazioni di tutte le Linee Guida sull'argomento, o nella parte bassa del range suggerito.

Gli omega-6, e in particolare l'acido linoleico, svolgono nell'organismo ruoli di varia natura: da un lato sono componenti strutturali essenziali delle membrane cellulari, incorporati in genere nei fosfolipidi delle membrane cellulari stesse, di cui contribuiscono a regolare la fluidità; rappresentano tuttavia anche i precursori di sostanze con azioni biologiche complesse. Il nostro organismo è infatti in grado, grazie a enzimi specifici, di allungare la catena carboniosa dell'acido linoleico e di introdurre nella catena stessa altri doppi legami, dando origine ad acidi grassi polinsaturi, sempre della serie omega-6, a 20 e 22 atomi di carbonio: primo tra

tutti l'acido arachidonico (20:4 omega-6, con 20 atomi di carbonio e 4 doppi legami), che rappresenta il precursore di eicosanoidi (prostaglandine, leucotrieni, trombossani e prostaciline) caratterizzati da attività ed effetti fisiologici multiformi e solo in parte chiariti. Il tema, tuttavia, è di limitata rilevanza in riferimento agli effetti dell'acido linoleico, in quanto la conversione dell'acido linoleico in acido arachidonico è assai limitata nell'uomo e, soprattutto, contrariamente a quanto spesso si ritiene, non esiste una correlazione significativa tra l'apporto di acido linoleico con la dieta e i livelli nell'organismo di acido arachidonico, nonché delle molecole che ne derivano.

È interessante osservare che, essenzialmente sulla base della condivisione degli enzimi responsabili dell'allungamento e della desaturazione dell'acido linoleico con l'acido alfa-linolenico, il capostipite a 18 atomi di carbonio degli acidi grassi della serie omega-3 (Fig. 1), una parte

della letteratura scientifica tende tuttora ad attribuire un'importanza rilevante al rapporto tra gli acidi grassi omega-6 ed omega-3 presenti nella dieta quotidiana. L'ipotesi è che un eccesso di omega-6 (che come si è visto non è in realtà presente nel nostro Paese) "occupi" le vie metaboliche prima ricordate, limitando così la sintesi, a partire dall'acido alfa-linolenico, degli omega-3 a più lunga catena (EPA e DHA), di maggiore rilevanza funzionale.

Molti studi recenti hanno in realtà analizzato in dettaglio i possibili effetti della presenza contemporanea nella dieta di acidi grassi appartenenti a queste due serie metaboliche (presenza che va considerata "obbligata", visto che i precursori a 18 atomi di carbonio di entrambe queste serie sono essenziali). Tutte le principali evidenze disponibili tendono a escludere che tale contemporanea presenza (spesso espressa come "rapporto omega-6/omega-3") possa influenzare

FIGURA 1.

Le principali vie metaboliche degli acidi grassi omega-6 e omega-3 nell'uomo. In giallo i composti di maggiore interesse biologico.

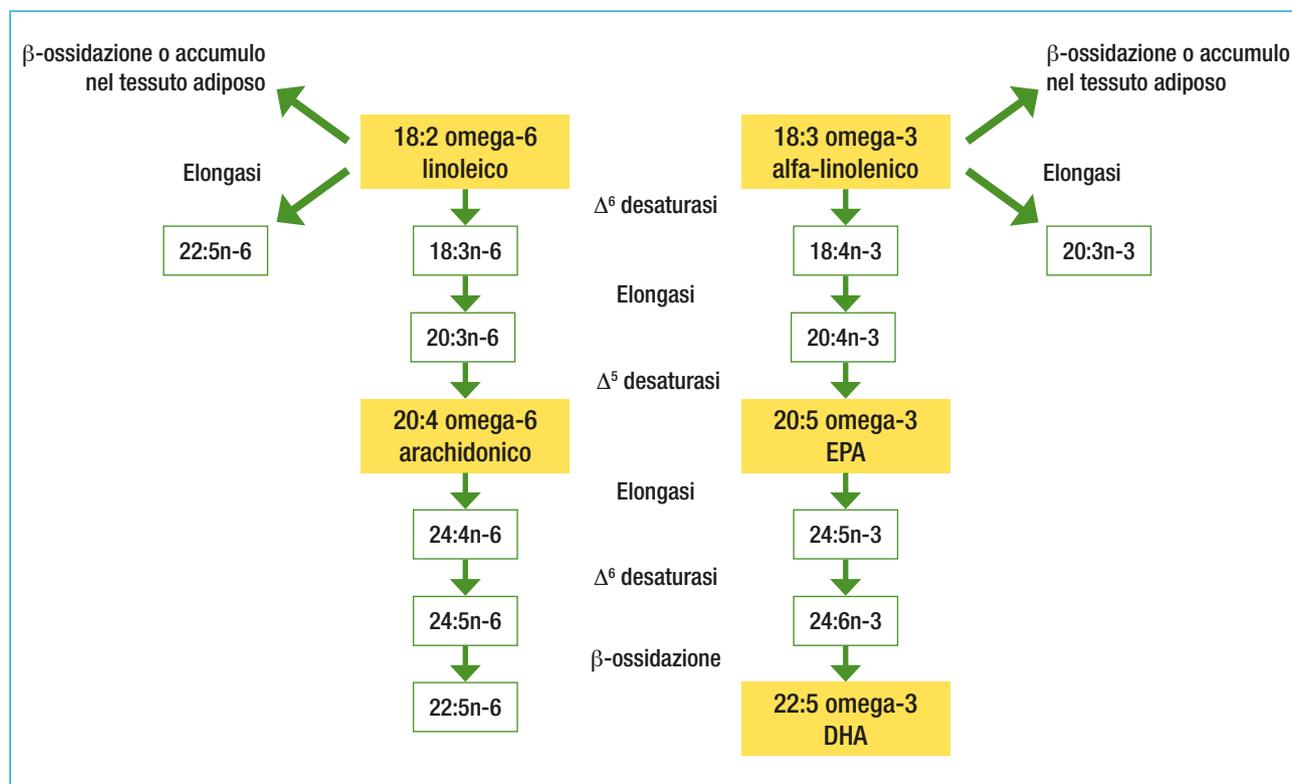
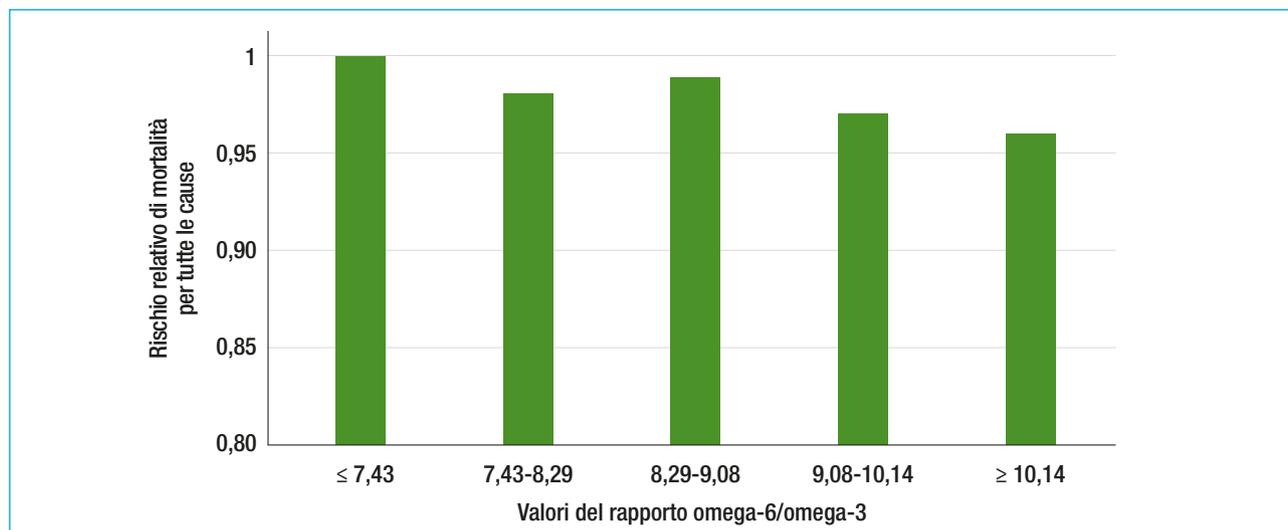


FIGURA 2.

Effetti del rapporto omega-6/omega-3 sulla mortalità per tutte le cause in uno studio NIH su oltre 500.000 cittadini statunitensi seguiti per una media di 16 anni. La mortalità, in analisi multivariata, è minima nel gruppo con il maggiore rapporto omega-6/omega-3 nella dieta (da Zhuang et al. 2019, mod.)⁴.



in modo rilevante la fisiologia o lo stato di salute: una conclusione già raggiunta una decina di anni fa dagli esperti riuniti da FAO e WHO³. D'altra parte, nemmeno i LARN fissano un rapporto ottimale tra omega-6 e omega-3: le evidenze più recenti suggeriscono piuttosto l'opportunità di considerare separatamente la copertura del fabbisogno alimentare di ambedue le categorie di questi acidi grassi essenziali.

Due recenti studi confermano che il rapporto omega-3/omega-6 non correla con la mortalità per tutte le cause e gli eventi cardiovascolari totali. Nello studio di Zhuang⁴, in particolare, la mortalità totale si *riduce* in modo significativo al crescere del rapporto omega-6/omega-3 (Fig. 2).

Effetti metabolici dell'acido linoleico

Al di là degli effetti strutturali prima ricordati, l'acido linoleico è in grado di influenzare, come detto, aspetti significativi del metabolismo dell'organismo umano. Gli effetti più rilevanti, al proposito, riguardano probabilmente il profilo lipidico e lipoproteico e i parametri

infiammatori, mentre trascurabili, nonostante alcune segnalazioni favorevoli, si sono dimostrati quelli sui valori pressori. Gli effetti, emersi più recentemente, sulla sensibilità insulinica verranno affrontati esaminando l'associazione tra l'apporto di acido linoleico e il rischio di diabete tipo 2.

Profilo lipidico e lipoproteico

Secondo una metanalisi del 1997 la sostituzione del 5% delle calorie da carboidrati complessi con acidi grassi polinsaturi omega-6 comporta una riduzione media della colesterolemia LDL di circa 4,2 mg/dL. Un effetto più ampio, pari a circa 15 mg/dL, si osserva invece se gli omega-6 vengono somministrati in sostituzione di acidi grassi saturi, sempre nella misura del 5% delle calorie.

Effetti simili sono stati osservati negli studi condotti impiegando oli ricchi in acido linoleico, come l'olio di mais, che ne contiene oltre il 50%. In due studi di intervento accuratamente controllati, condotti in soggetti con colesterolemia LDL attorno a 150 mg/dL, la somministrazione di olio di mais alla dose di 54 g/die, confrontata con la somministrazione di analoghe quantità di olio di oliva extra-

vergine⁵ o di un olio di cocco⁶, ha indotto modificazioni più favorevoli della colesterolemia totale e LDL.

Come si ricordava, l'effetto di controllo della colesterolemia da parte dell'acido linoleico è riconosciuto da EFSA, che ha rilasciato al proposito un claim specifico. Per poter vantare il claim di mantenimento dei livelli normali di colesterolo nel sangue, un alimento deve fornire almeno 1,5 g di acido linoleico per 100 g e per 100 kcal, con la precisazione che sono necessari 10 g al giorno dell'acido grasso per ottenere i benefici.

Parametri infiammatori

È ormai noto che l'infiammazione svolge un ruolo importante nello sviluppo della malattia aterosclerotica, così come di alcune patologie neurodegenerative e, probabilmente, di alcuni tumori. Gli effetti degli omega-6 sui parametri infiammatori, largamente utilizzati in ambito sia clinico sia di ricerca come marcatori di questi fenomeni, sono quindi di notevole interesse.

Numerosi studi di carattere epidemiologico hanno correlato le concentrazioni plasmatiche di mediatori dell'infiammazione con il consumo alimentare dei

differenti acidi grassi. Una pubblicazione recente al proposito ha analizzato per esempio un sottogruppo dello studio BALANCE (*Brazilian Cardioprotective Nutritional Program Trial*) ed ha riportato che, per ogni incremento di consumo di 1 g/1.000 kcal di acidi grassi polinsaturi omega-6, le concentrazioni circolanti di IL-1b si ridurrebbero dell'8%, con un effetto complessivo, quindi, di tipo antinfiammatorio⁷.

Questi dati confermano i risultati dello studio INCHIANTI⁸, condotto nel nostro Paese, nel quale le concentrazioni circolanti di marcatori di infiammazione erano inversamente proporzionali a quelle degli acidi grassi polinsaturi, sia della famiglia omega-3 che della famiglia omega-6. Le stesse conclusioni sono state tratte da altri studi svolti in Giappone e in Scandinavia.

Un'associazione inversa tra livelli di omega-6 totali e linoleico nel sangue intero e concentrazioni di proteina C-reattiva (*C-reactive Protein* - CRP) è emersa anche in una coorte europea di bambini (IDEFICS).

Una meta analisi del 2012, sulla base di 15 lavori selezionati partendo da una base di 1.394 pubblicazioni, conclude che "non esiste alcuna evidenza, tratta da studi randomizzati controllati, condotti su adulti sani, che l'aggiunta di acido linoleico alla dieta aumenti i livelli dei marcatori di infiammazione"⁹.

Associazione dell'apporto alimentare di acido linoleico con l'incidenza di specifiche patologie

Diabete tipo 2

Gli studi che hanno esaminato il ruolo dei PUFA, e in particolare dell'acido linoleico, in relazione al rischio di sovrappeso e obesità non forniscono, a tutt'oggi, risultati conclusivi. Nella maggior parte degli studi, tuttavia, elevati livelli plasmatici di questi acidi grassi si rivelano associati a valori *più favorevoli* dell'indice di massa corporea (*Body Mass Index* - BMI). Un effetto negativo dei livelli di questi acidi

grassi sul peso corporeo, quindi, sembra poter essere escluso.

Diversa è la situazione relativa alla sindrome metabolica: numerosi studi clinici suggeriscono infatti un ruolo protettivo rispetto alla sindrome svolto da questi acidi grassi¹⁰. Probabilmente come conseguenza di ciò, numerosi studi di epidemiologia osservazionale hanno evidenziato che all'aumentare del consumo di alimenti ricchi in acido linoleico, valutato sia mediante indagini sui consumi alimentari sia utilizzando biomarker come il contenuto in acido linoleico del sangue o del tessuto adiposo, l'incidenza di diabete mellito tipo 2 nel tempo tende a ridursi^{11,12}.

Una recente metanalisi ha per esempio dimostrato una significativa riduzione dell'incidenza di diabete tipo 2 nelle persone che consumavano abitualmente frutta secca a guscio¹³.

Se i grassi insaturi e, in particolare, i PUFA omega-6 vengono sostituiti nella dieta abituale ai saturi o ai carboidrati raffinati, i benefici risultano essere ancora altrettanto chiari: a fronte della sostituzione dietetica del 5% delle calorie della dieta fornite da carboidrati raffinati o da grassi saturi con PUFA omega-6 si registra una riduzione dell'emoglobina glicata dello 0,1%, che corrisponderebbe a un minore rischio di diabete pari a circa il 20% e a una diminuzione degli eventi cardiovascolari di circa il 7%; nelle persone con diabete si può stimare che essa corrisponda a una riduzione dell'incidenza delle complicanze micro-vascolari di circa il 5%.

Malattie coronariche e cardiovascolari

La relazione tra l'apporto dietetico degli acidi grassi omega-6, e in particolare dell'acido linoleico, e il rischio coronarico e più in generale cardiovascolare è stata esaminata in numerosi studi epidemiologici, condotti in varie aree del mondo; l'argomento è stato affrontato anche in alcuni studi di intervento controllati, nei quali una quota delle calorie da grassi saturi è stata sostituita con polinsaturi, prevalentemente o esclusivamente della serie omega-6.

I dati desumibili dagli studi di intervento controllati e randomizzati sono purtroppo limitati e poco conclusivi. Gli studi disponibili sono infatti molto datati e soggetti a limitazioni di varia natura (breve follow-up, elevato o elevatissimo drop-out, impiego di oli o grassi vegetali contenenti acidi grassi *trans* oppure omega-3, con la conseguente difficoltà di attribuire con certezza agli omega-6 le variazioni osservate negli eventi clinici)¹⁴.

I risultati degli studi di carattere osservazionale sono invece molto omogenei. L'apporto dietetico di acido linoleico si associa in genere, in analisi multivariata, a una progressiva riduzione del rischio di eventi coronarici e cardiovascolari nel tempo. La riduzione sfiora il 25-30% in alcuni degli studi di maggiore durata, confrontando i gruppi di soggetti con maggiore apporto dietetico con quelli ad apporto minore, ed è osservata sia negli studi condotti nel mondo anglosassone che in quelli svolti in Europa^{15,16}.

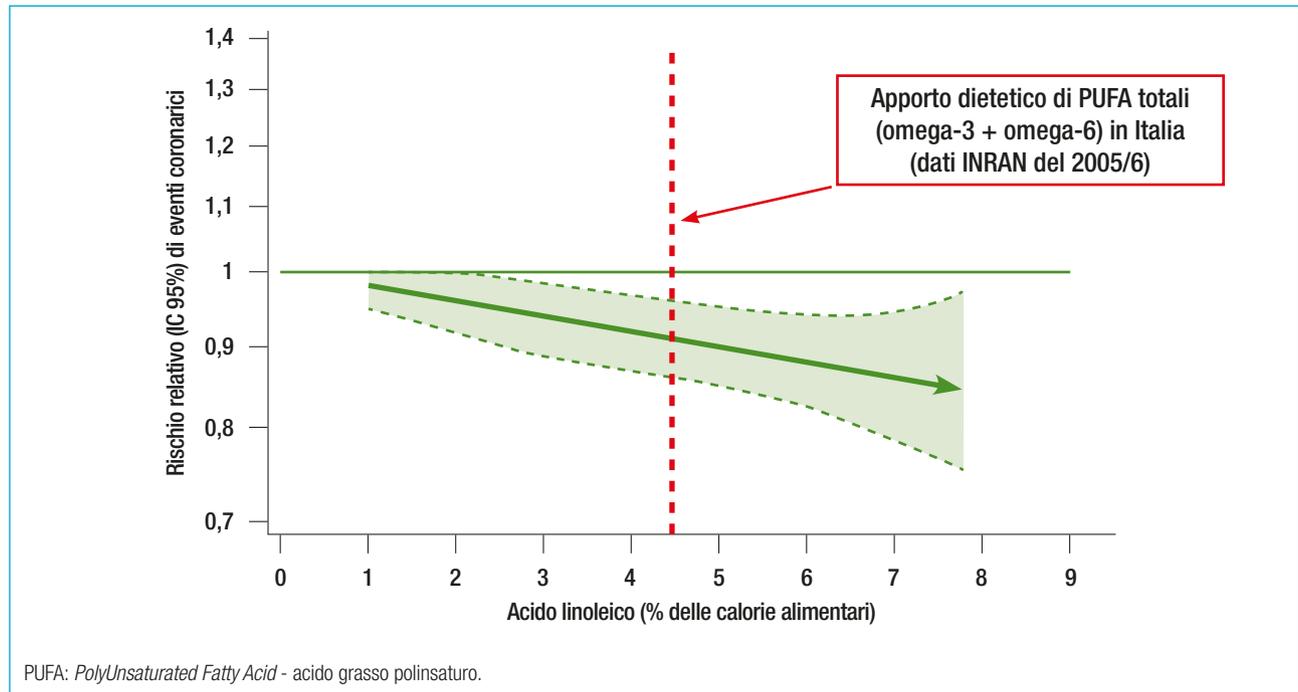
Una recente metanalisi ha identificato una significativa diminuzione del rischio di infarto miocardico all'aumentare dell'apporto di acido linoleico con la dieta¹⁷. La correlazione decrescente risultava lineare per un apporto di acido linoleico nella dieta almeno fino all'8% delle calorie totali (Fig. 3); ciò suggerisce che nella maggior parte delle popolazioni (che si collocano, anche nel mondo occidentale, al di sotto di tali valori) un aumento dell'apporto alimentare di acido linoleico dovrebbe associarsi a una riduzione del rischio di eventi coronarici.

Anche livelli crescenti di questo acido grasso nel sangue o nel tessuto adiposo si associano a una riduzione del rischio di eventi coronarici¹⁸. L'effetto protettivo si è osservato anche in popolazioni con basso apporto alimentare di pesce (e quindi con bassi livelli di PUFA omega-3 a lunga catena), confermando l'assenza di un'interazione specifica negativa tra queste due famiglie di acidi grassi.

La maggior parte dei dati disponibili, desunti sia da studi di intake dietetico sia da studi condotti impiegando biomarcatori tissutali o plasmatici dell'intake stesso, suggeriscono inoltre che l'apporto di

FIGURA 3.

Apporto dietetico di acido linoleico e rischio di eventi coronarici fatali e non fatali in un'ampia metanalisi. La linea tratteggiata rossa mostra la situazione italiana (da Farvid et al. 2014, mod.)¹⁷.



acido linoleico si associa anche a una riduzione degli eventi cerebrovascolari di natura ischemica.

Una recentissima metanalisi¹⁹ fotografa in modo probabilmente definitivo la relazione tra omega-6 (e in particolare acido linoleico) e rischio cardiovascolare. Combinando i risultati di 30 studi prospettici, con follow-up fino a oltre trent'anni e con oltre 15.000 eventi cardiovascolari considerati, gli autori hanno rilevato come elevati livelli plasmatici o tissutali di acido linoleico si associno a significative riduzioni, comprese tra il 7 e il 22%, dell'incidenza e mortalità cardiovascolare e dell'ictus ischemico.

Il complesso dei risultati degli studi osservazionali, in buon accordo con gli effetti di questi acidi grassi sui fattori di rischio cardiovascolare, suggerisce quindi un chiaro effetto protettivo associato all'apporto alimentare dell'acido linoleico sull'incidenza degli eventi cardiovascolari. L'effetto, che sembra linearmente correlato all'entità dell'apporto stesso, si manifesta sia sugli eventi cerebrovasco-

lari e sia, soprattutto, sugli eventi coronarici fatali e non fatali.

È interessante sottolineare che una recente analisi del *Global Burden of Disease*²⁰ colloca l'insufficiente apporto di polinsaturi omega-6 tra i primi quindici fattori di mortalità a livello mondiale (Fig. 4): in posizione simile a fattori di importanza accertata, come per esempio al ridotto apporto di fibra alimentare o di legumi.

Conclusioni

Un apporto adeguato di acido linoleico, un acido grasso essenziale, è importante per il benessere dell'organismo, specialmente per mantenere sotto controllo il rischio cardiovascolare. In studi controllati, l'acido linoleico riduce infatti i livelli del colesterolo legato alle LDL; anche l'effetto complessivo dell'acido linoleico sui parametri infiammatori risulta neutro o favorevole.

L'apporto di acido linoleico è inoltre associato alla riduzione del rischio di sviluppare la cosiddetta sindrome metabolica,

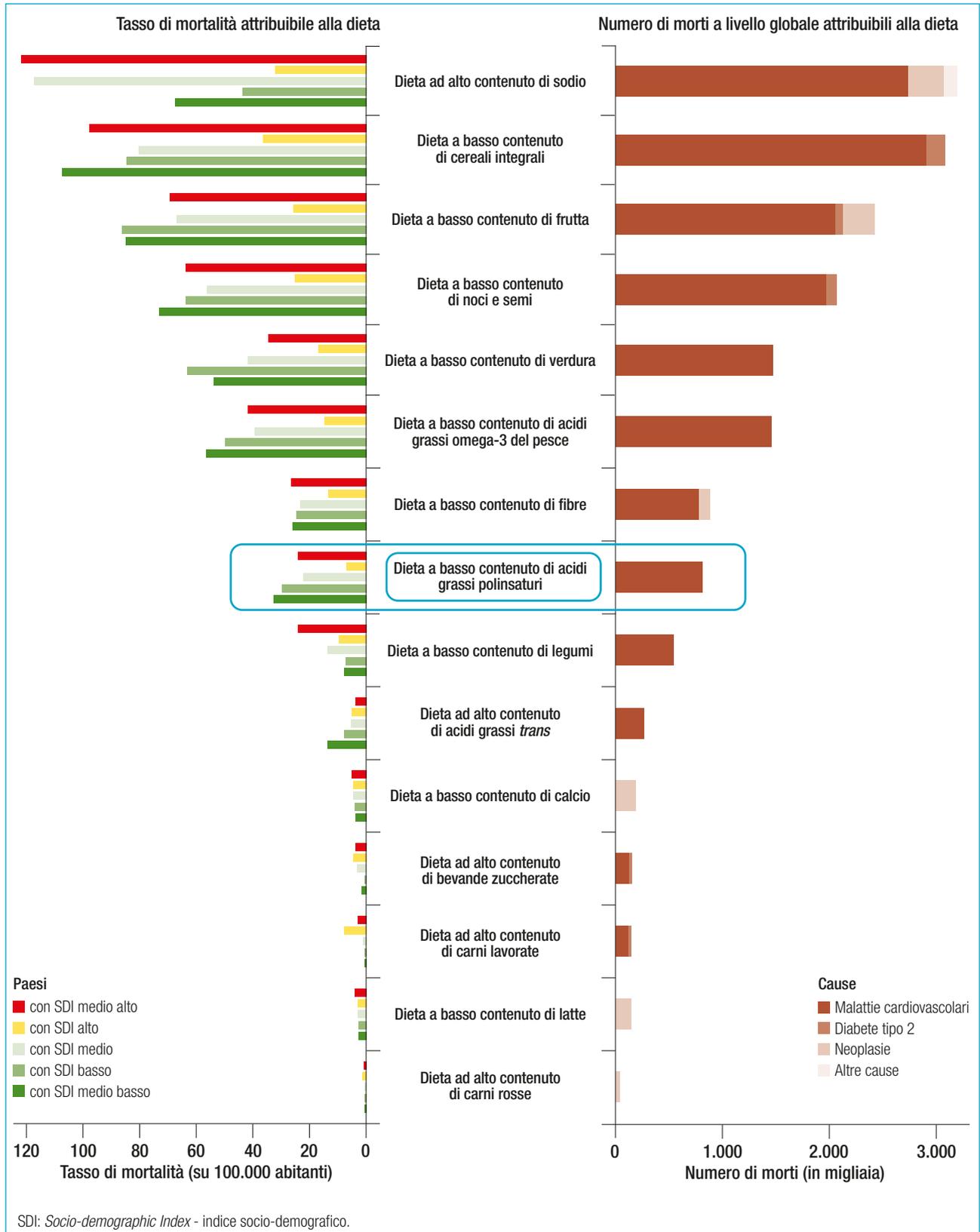
ed esiste una forte associazione statistica protettiva tra l'apporto dietetico o i livelli tissutali dell'acido linoleico e la riduzione del rischio di diabete tipo 2.

La larga maggioranza degli studi condotti, sia nel mondo anglosassone e sia nel mondo europeo, probabilmente grazie agli effetti prima descritti, rileva un'associazione protettiva clinicamente e statisticamente significativa tra apporto di acido linoleico con la dieta, ottenuto consumando gli alimenti che ne sono ricchi, oppure livelli di acido linoleico nel plasma o nei tessuti e riduzione del rischio di eventi coronarici come l'infarto di cuore. Favorevole, anche se di minore ampiezza, è anche l'effetto sull'ictus ischemico.

Un maggiore apporto alimentare di questo acido grasso, selezionando le fonti che ne sono in particolare ricche e consumandole in sostituzione di altri nutrienti con minore efficacia protettiva, si assocerebbe quindi a una riduzione degli eventi cardiovascolari nel nostro Paese.

FIGURA 4.

Mortalità attribuibile a vari fattori di rischio dietetico in 195 paesi, nel periodo 1990-2017 (da GBD 2017 Diet Collaborators 2019, mod.)²⁰.



Bibliografia

- 1 Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU). LARN, Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana. SICS 2014.
- 2 EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA J* 2010;8:1461.
- 3 FAO. Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. *FAO Food Nutr Pap* 2010;91:1-166.
- 4 Zhuang P, Zhang Y, He W, et al. Dietary fats in relation to total and cause-specific mortality in a prospective cohort of 521.120 individuals with 16 years of follow-up. *Circ Res* 2019;124:757-68.
- 5 Maki KC, Lawless AL, Kelley KM, et al. Corn oil improves the plasma lipoprotein lipid profile compared with extra-virgin olive oil consumption in men and women with elevated cholesterol: results from a randomized controlled feeding trial. *J Clin Lipidol* 2015;9:49-57.
- 6 Maki KC, Hasse W, Dicklin MR, et al. Corn oil lowers plasma cholesterol compared with coconut oil in adults with above-desirable levels of cholesterol in a randomized crossover trial. *J Nutr* 2018;148:1556-63.
- 7 Bersch-Ferreira ÂC, Sampaio GR, Gehringer MO, et al. Association between polyunsaturated fatty acids and inflammatory markers in patients in secondary prevention of cardiovascular disease. *Nutrition* 2017;37:30-6.
- 8 Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, et al. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:439-46.
- 9 Johnson GH, Fritsche K. Effect of dietary linoleic acid on markers of inflammation in healthy persons: a systematic review of randomized controlled trials. *J Acad Nutr Diet* 2012;112:1029-41.
- 10 Bonafini S, Tagetti A, Gaudino R, et al. Individual fatty acids in erythrocyte membranes are associated with several features of the metabolic syndrome in obese children. *Eur J Nutr* 2019;58:731-42. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1677-2>
- 11 Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, et al. Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older iowa women. *Diabetes Care* 2001;24:1528-35.
- 12 Wu JHY, Marklund M, Imamura F, et al. Omega-6 fatty acid biomarkers and incident type 2 diabetes: pooled analysis of individual-level data for 39 740 adults from 20 prospective cohort studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:965-74.
- 13 Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;100:278-88.
- 14 Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017;136:e1-e23. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000510>
- 15 Oh K, Hu FB, Manson JE, et al. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the nurses' health study. *Am J Epidemiol* 2005;161:672-9.
- 16 Warensjö E, Sundström J, Vessby B, et al. Markers of dietary fat quality and fatty acid desaturation as predictors of total and cardiovascular mortality: a population-based prospective study. *Am J Clin Nutr* 2008;88:203-9.
- 17 Farvid MS, Ding M, Pan A, et al. Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014;130:1568-78.
- 18 Owen AJ, Magliano DJ, O'Dea K, et al. Polyunsaturated fatty acid intake and risk of cardiovascular mortality in a low fish-consuming population: a prospective cohort analysis. *Eur J Nutr* 2016;55:1605-13.
- 19 Marklund M, Wu JHY, Imamura F, et al.; Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCE). Biomarkers of dietary omega-6 fatty acids and incident cardiovascular disease and mortality. *Circulation* 2019;139:2422-36.
- 20 GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2019;393:1958-72.