Ingezonden commentaren op het openbare concept van het achtergronddocument Vetten en oliën

De volgende personen/organisaties hebben commentaar ingestuurd:

- Dr. F.N.R. van Berkum, internist, Ziekenhuis Groep Twente
- Prof. dr. ir. I.A. Brouwer, Vrije Universiteit Amsterdam
- Deoleo
- Federatie Nederlandse Levensmiddelen Industrie
- Hartstichting
- MVO - de ketenorganisatie voor oliën en vetten[1]
- Nederlandse Zuivel Organisatie
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
- Unilever

[1] Onderschreven door de Nederlandse tak van de International Margarine Association of the countries of Europe: Imace-NL

Van: Frank van Berkum
Verzonden: zaterdag 14 februari 2015 16:27
Aan: 'RGV2015@gr.nl.'
Onderwerp: linolzuur en reactie op de concept richtlijn 2015

Beste Leden van de werkgroep/commissie van de GR,

Dank voor de mooie en gefundeerde overzichten: http://www.gezondheidsraad.nl/nl/taak-werkwijze/werkterrein/gezonde-voeding

Onlangs gaf ik een serie lezingen op de Gezondheidsbeurs (38.000 bezoekers). Ik werd bijna gelyncht toen ik beweerde dat roomboter niet per se gezonder is dan dieetmargarine. Haatmails volgden. Momenteel geef ik 3 lezingen per week aan leken, huisartsen- en diëtistengremia en krijg ALTIJD de vraag over roomboter en dieetmargarine. Het onderwerp leeft dus blijkbaar!

Gezien de heftige publieke reacties lijkt het me verstandig dat de GR de linolzuurdiscussie niet uit de weg gaat (ik doel op de roomboter versus dieetmargarine discussie). Dat het een lastig onderwerp is, blijkt wel uit de kleine –niet representatieve- enquête onder meerdere vetdeskundigen die ik uitvoerde i.h.k. van de discussie op foodlog over linolzuur.

Die telefonische enquête van vooraanstaande vetdeskundigen (waaronder enkele van u) leerde mij dat vele van hen geen standpunt konden of wilden innemen. En een van uw commissieleden is van mening dat roomboter gezonder/verstandiger is dan dieetmargarine, o.b.v. het bekritiseerde werk van Ramsden. Dat er een wetenschappelijk gefundeerd verschil van mening is, is begrijpelijk, maar is wel verwarrend voor het grote publiek. Zij verwachten van de GR boter bij de vis.

Hoewel ik niet de illusie heb het beter te weten dan uw commissie, draag ik alvast mijn steentje bij. Zie bijlagen. Tevens als bijlage, een deel van het hoofdstuk over vetten uit het Hongerige Brein (met instemming van Peter Zock, Sander Kersten en Stephan Peters van het voedingscentrum) waarin ik probeer een genuanceerd standpunt over te brengen.

Ik verneem graag uw mening.

PS, ik geniet van roomboter en heb de overtuiging dat linolzuur gunstiger is voor hart- en bloedvaten voor mensen met diabetes en hart- en vaatziekten.

Met vriendelijke groeten,
Dr. Frank N.R. van Berkum, internist
Ziekenhuis Groep Twente

www.drfrank.nl

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart Association®

Dietary Linoleic Acid and Risk of Coronary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies

Maryam S. Farvid, Ming Ding, An Pan, Qi Sun, Stephanie E. Chiuve, Lyn M. Steffen, Walter C. Willett and Frank B. Hu

Circulation. published online August 26, 2014;
Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2014 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:
http://circ.ahajournals.org/content/early/2014/08/26/CIRCULATIONAHA.114.010236

Data Supplement (unedited) at:
http://circ.ahajournals.org/content/suppl/2014/08/26/CIRCULATIONAHA.114.010236.DC1.html

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Circulation* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the Permissions and Rights Question and Answer document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:
http://www.lww.com/reprints

Subscriptions: Information about subscribing to *Circulation* is online at:
http://circ.ahajournals.org//subscriptions/

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010236

Dietary Linoleic Acid and Risk of Coronary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies

Running title: *Farvid et al.; Linoleic acid and CHD*

Maryam S. Farvid, PhD[1,2]; Ming Ding, MS[1]; An Pan, PhD[3]; Qi Sun, MD, ScD[1,4]; Stephanie E. Chiuve, ScD[1,5]; Lyn M. Steffen, PhD, MPH, RD, FAHA[6]; Walter C. Willett, MD, DrPH[1,4,7]; Frank B. Hu, MD, PhD[1,4,7]

[1]Dept of Nutrition, Harvard School of Public Health, Boston, MA; [2]Dept of Community Nutrition, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; [3]Saw Swee Hock School of Public Health and Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore and National University Health System, Republic of Singapore; [4]Channing Division of Network Medicine, Dept of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA; [5]Division of Preventive Medicine, Dept of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA; [6]Division of Epidemiology and Community Health, University of Minnesota School of Public Health, Minnesota, MN; [7]Dept of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA

Address for Correspondence:

Frank B. Hu, MD, PhD

Department of Nutrition

Harvard School of Public Health

655 Huntington Ave

Boston, MA 02115

Tel: 617-432-0113

Fax: 617-4322435

E-mail: nhbfh@channing.harvard.edu

Journal Subject Codes: Atherosclerosis:[135] Risk factors, Etiology:[8] Epidemiology

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010236

Abstract

Background—Prior studies on intake of linoleic acid (LA), the predominant n-6 fatty acid, and coronary heart disease (CHD) risk have generated inconsistent results. We performed a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies to summarize the evidence regarding the relation of dietary LA intake and CHD risk.

Methods and Results—We searched MEDLINE and EMBASE databases through June, 2013 for prospective cohort studies that reported the association between dietary LA and CHD events. In addition, we utilized unpublished data from cohort studies in a previous pooling project. We pooled the multivariate-adjusted relative risk (RR) comparing the highest with the lowest categories of LA intake using fixed-effect meta-analysis. We identified 13 published and unpublished cohort studies with a total of 310,602 individuals and 12,479 total CHD events including 5,882 CHD deaths. Comparing the highest to the lowest category, dietary LA was associated with a 15% lower risk of CHD events (pooled RR, 0.85; 95% confidence intervals (95% CI): 0.78-0.92; I^2=35.5%) and a 21% lower risk of CHD deaths (pooled RR, 0.79; 95% CI, 0.71-0.89; I^2=0.0%). A 5% of energy increment in LA intake replacing energy from saturated fat intake was associated with a 9% lower risk of CHD events (RR, 0.91; 95% CI, 0.86-0.96) and a 13% lower risk of CHD deaths (RR, 0.87; 95% CI, 0.82-0.94).

Conclusions—In prospective observational studies, dietary LA intake is inversely associated with CHD risk in a dose-response manner. These data provide support for current recommendations to replace saturated fat with polyunsaturated fat for primary prevention of CHD.

Key words: coronary artery disease, diet, fatty acid, population studies, epidemiology

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010236

Introduction

The effects of dietary fat intake on primary prevention of coronary heart disease (CHD) have been a long standing interest.[1] Greater intakes of trans-fat and saturated fat in comparison to polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are associated with increased risk of CHD.[2] Therefore, substitution of PUFAs for saturated fatty acids (SFAs) has been recommended to reduce CHD risk.[3,4] Previous studies have investigated the effects of n-3 PUFAs (including the long-chain n-3 and alpha-linolenic acid) on CHD risk,[5,6] but the relation between intake of n-6 PUFAs and risk of CHD has been less extensively studied.

Some observational studies and many controlled feeding studies have documented that linoleic acid (LA), the predominant n-6 PUFA in the Western diet and primarily from vegetable oils and nuts (e.g. sunflower, safflower, soya, corn and walnuts), reduces major risk factors for CHD. Higher LA intake reduces LDL cholesterol,[7-10] promotes insulin sensitivity,[7,11] and reduces risk of hypertension.[12,13] Therefore, substitution of dietary n-6 PUFAs for SFAs has long been recommended to prevent CHD.[1] However, concerns have been raised about higher LA consumption being harmful for heart health because of potential pro-inflammatory and thrombogenic properties.[14-17] LA can be elongated to arachidonic acid (AA) and subsequently synthesized to a variety of pro-inflammatory eicosanoids, which may increase CHD risk.[18-20] However, this speculation is not supported by randomized controlled feeding studies, in which dietary intake of LA was not found to increase inflammatory markers including C-reactive protein, cytokines, fibrinogen, soluble vascular adhesion molecules, plasminogen activator inhibitor type 1, or tumor necrosis factor-α.[21]

Recently, a secondary analysis of a small clinical trial conducted in the 1960s suggested that substituting high-LA safflower oil for saturated fat increased cardiovascular mortality.[17] In

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

addition, the authors conducted an updated meta-analysis of LA intervention trials (high LA oils without n-3 fatty acids such as corn oil and safflower oil), which showed non-significant trends toward increased risks of CHD death, whereas the trials using high LA oils with n-3 fatty acids (e.g., soybean oil) showed opposite trends.[17] However, these trials were small with limited power, and most of them were conducted in patients with existing heart diseases. More recently, Chowdhury et al.[22] reported no significant association between n-6 PUFAs and coronary events in a meta-analysis, and concluded that the evidence did not support current recommendations to replace SFAs with PUFAs. However, this analysis was based on a limited number of studies with some erroneous data. Moreover, the meta-analysis could not compare LA with saturated fat or any other specific macronutrient (annals.org.ezp-prod1.hul.harvard.edu/article.aspx?articleid=1846638 comments). To address the role of LA in primary prevention of CHD using published data on LA and CHD events as well as data from unpublished cohort studies, we performed a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies to examine the association between dietary LA intake and CHD endpoints in generally healthy populations.

Subjects and Methods

Study Strategy

We followed the checklist of Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) for background, design, analysis and interpretation.[23] We conducted a systematic literature search of two databases, MEDLINE and EMBASE, related articles, hand-searching of key journals and references and direct author contacts for all cohort studies describing the association of dietary LA intake with incident CHD outcomes, which include myocardial infarction (MI), ischemic heart disease, coronary artery bypass graft, sudden cardiac arrest, acute

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

coronary syndrome and CHD deaths. Our search terms combined the exposure (LA) with various CHD outcomes, and the full details on the search strategy are presented in the Supplemental Material. Searches included the earliest available online indexing year through to June 30, 2013.

Selection of Articles

The titles and abstracts of the identified studies were screened by one investigator (M.S.F.) for potentially relevant articles. Two investigators (M.S.F. and M.D.) independently assessed the full-text of those selected articles to determine relevant articles for inclusion; any discrepancies were resolved by consultation with the third investigator (F.B.H.). Studies were included if they were prospective cohort studies that provided multivariate-adjusted risk estimates [relative risk (RR) or hazard ratio (HR)] for dietary LA consumption as the exposure and CHD endpoints. We excluded retrospective, cross-sectional or ecological studies, studies in non-adults (<19 years old), non-original papers (reviews, editorials, or letters), meeting abstracts and duplicated publications. We also excluded studies conducted in patients with known CHD at baseline. For multiple manuscripts that published from the same cohort, the most up-to-date analyses with highest number of outcomes were included in the meta-analysis.

The search strategy identified 8782 unique citations (**Figure 1**). After screening the titles and abstracts, 566 full-text articles were evaluated which 6 original articles were identified as being appropriate for inclusion in this meta-analysis.[24-29] We also obtained permission from principal investigators of the cohort studies presented in the Pooling Project of Cohort Studies on Diet and Coronary Disease,[4] to examine the association between LA intake and CHD risk and included these results in the meta-analysis. The characteristics of these cohort studies in the pooling project were described elsewhere in detail.[4] Among 11 cohort studies included in Pooling Project of Cohort Studies on Diet and Coronary Disease, we used data of the 6 cohort

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010236

studies [Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC); Finnish Mobile Clinic Health Study (FMC); Israeli Ischemic Heart Disease Study (IIHD); Iowa Women's Health Study (IWHS); Västerbotten Intervention Program (VIP) and Women's Health Study (WHS)], to assess the association between LA and total CHD and CHD deaths.[4] The results for associations of LA and CHD events have been previously published in Nurses' Health Study (NHS), Health Professional Follow-up Study (HPFS) and Alpha-Tocopherol and Beta-Carotene Cancer Prevention Study (ATBC).[26-28] Furthermore, the association between dietary n-6 fatty acid and coronary events was evaluated in 8139 men and 12,535 women in the Malmo Diet and Cancer Cohort study.[30] The associations between LA and CHD events have been provided by the study investigators through personal correspondence. In addition, we included the results of three other previously published studies.[24,25,29] In the NHS and HPFS, we updated the published analyses with longer follow-up: from 20 years in previous publications to 30 years in the NHS, and from 6 years to 24 years in the HPFS. In addition, we reanalyzed data in ATBC study to adjust for the confounding variables similar to other included cohort studies in this meta-analysis (**Table 1**). In studies where the results on LA were not published before or results were updated in this meta-analysis, the relative risks (RRs) with 95% confidence intervals (95% CIs) for the incidence of CHD events were calculated by Cox proportional hazards regression models with time in study (years) as the time metric. The multivariate model included total energy, age, smoking, body mass index, physical activity, education level, alcohol intake, hypertension, fiber intake, and percent of energy from SFAs, trans fat, monounsaturated fatty acids (MUFAs), alpha-linolenic acid (ALA), PUFAs other than LA and ALA, and protein intake. Due to lack of data on ALA and trans fat intakes in IIHD and MDC studies, we adjusted for PUFAs other than LA. In this model, the relative risk for LA represents its substitution for the same percent of energy from

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

carbohydrate.[31] We also estimated HRs of CHD for the substitution of SFAs by LA. To do this, we adjusted for percent of energy from carbohydrates instead of SFAs in the above multivariate model. The analyses were performed by SAS version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

Data extraction

Two investigators (M.S.F. and M.D.) independently extracted information on study characteristics (author, study name, country, and publication year), duration of follow-up (mean, median or maximum number of follow-up), sample size, CHD outcomes (specific endpoints), gender, subject age (mean or median), methods for assessing LA consumption, covariates in the statistical models, multivariable-adjusted risk estimates and precision (e.g., 95% CIs, SEs, or *P* values). When more than one multivariable model was assessed or one article reported multiple RRs for different coronary outcomes, we extracted the RRs for the most specific coronary outcome event (according to the hierarchy: total CHD, CHD deaths, nonfatal CHD) with the largest number of adjustment variables.

Data synthesis

The included studies reported RRs or Hazard Ratios (HRs) of CHD events by categories of dietary LA intake, and RRs are assumed to be unbiased estimates of HRs when events are rare. Studies reported risk estimates based on various categories of LA intake (eg, tertiles, quartiles or quintiles), and we decided to use the RRs comparing the highest versus lowest category. For a study[29] that reported RRs without corresponding 95% CIs, standard errors for the RRs were estimated from $SE=\beta/Z_p$ where β is the regression coefficient for 1% increment of energy from LA and Z_p is the value of a unit-normal test statistic corresponding to the p value.[32]

Forest plots were used to evaluate RRs and corresponding 95% CIs for specific studies. Overall RRs were calculated using fixed-effect models (Mantel-Haenszel method), and we also

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010236

calculated random-effects models (DerSimonian and Laird method) as sensitivity analysis. Potential heterogeneity among studies was assessed using the I^2 statistic, and the heterogeneity was further explored using stratified analysis and meta-regression method. Sources of heterogeneity included duration of follow-up (< or ≥ median follow-up years of all cohorts), age (< or ≥ median baseline age of all cohorts), sex (male, female, or both), repeated measures of intake and study quality score. The possibility of publication bias was evaluated by visual inspection of a funnel plot and the Begg's test.

Potential nonlinear relations were examined using restricted cubic spline models with 3 knots at the 25th, 50th and 75th percentiles. We also carried out a dose-response meta-analysis using generalized least-squares regression (2-stage GLST in Stata).[33] Using information on risk estimate, standard error, median of LA intake, number of cases, person-year of follow-up or number of subjects from all exposure categories, the log-linear dose-response slope within each study was estimated and then pooled to derive an overall risk estimate. One study[29] already reported risk estimates for linear differences in exposure, and data were added to the GLST model at the second stage. All analyses were performed using Stata version 12.0 (STATA Corp, College Station, TX), with a 2-tailed α of 0.05 as statistical significance.

Results

Study characteristics

The characteristics of the 13 identified cohort studies are shown in **Table 1**. Three cohort studies (IWHS, IIHD and Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)) did not report results for total CHD and four studies (Multinational Monitoring of Trends and Determinations in Cardiovascular Disease (MONICA), ARIC, FMC and VIP) reported results separately for men

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

and women, thus 14 estimates were available for total CHD. Two studies (MONICA and Monitoring Project on Risk Factors for Chronic Diseases (MORGEN)) did not report results for CHD deaths and one study (FMC) reported results separately for men and women, thus 12 estimates were available for CHD deaths. The numbers of participants in each study ranged from 1643 to 84,564, with follow-up durations ranging from 5.3 to 30 years, comprising a total of 310,602 individuals and 12,479 cases of total CHD events and 5,882 CHD deaths. LA consumption varied substantially across studies, with the median intakes across studies ranging from 1.5 to 6.4 percent of energy (10th vs 90th percent range from 1.1 to 9.5 percent of energy) (**Supplemental Tables S1-S4**). Except for one study conducted in Israel, all other studies were from the North American (n =6) or European countries (n=6). In all cohort studies, except for two studies (MONICA and MRFIT),[24, 29] the RRs for LA can be interpreted as effects of substituting percent of energy intake from LA for the same percent of energy intake from carbohydrates. We were able to estimate the effects of substituting percent of energy intake from LA for the same amount of energy from SFAs for all cohort studies except for MONICA, MORGEN and MRFIT.[24, 25, 29]

For unpublished and updated cohort studies, the RRs and 95% CIs across the quintiles of LA intake and total CHD and CHD deaths are shown in the **Supplemental Tables S1-S4**. Due to the small number of CHD events in ARIC study in women, FMC study in women, and VIP study in men and women and small number of CHD death in FMC study in women, WHS study, and VIP study in men, the RRs and 95% CIs across the tertiles of LA intake were provided.

Meta-analysis of LA and total CHD events

Across 10 cohort studies that examined the association between LA and total CHD events (14 estimates), LA consumption was inversely associated with risk of total CHD events. The fixed-

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

effect summary of RR for comparing the highest with lowest category was 0.85 (95% CI, 0.78-0.92; **Figure 2**) with medium heterogeneity (I^2 = 35.5%). This finding was similar using a random-effects model (RR, 0.86; 95% CI, 0.76-0.97).

The meta-regression analysis did not identify statistically significant sources of heterogeneity, including the mean age of the participants, gender, study duration, repeated measures of intake or study quality score (all P >0.10).

Meta-analysis of LA and CHD deaths

Among 11 cohort studies (12 estimates) that examined the association between LA and CHD deaths, higher LA intake was associated with a lower risk of CHD deaths. The fixed-effect summary of RR for comparing the highest with lowest category was 0.79 (95% CI, 0.71-0.89; **Figure 3**).

Dose-response meta-analyses

In the dose-response analysis, we found a linear association between LA intake and CHD events (P=0.91 for non-linearity; **Figure 4**) and CHD deaths (P=0.72 for non-linearity; **Figure 5**). An increment of 5% of energy intake from LA was associated with a 10% lower risk of CHD events (RR, 0.90; 95% CI, 0.85-0.94; I^2 = 44.6%; **Figure 6**) and a 13% lower risk of CHD deaths (RR, 0.87; 95% CI, 0.81-0.93; **Figure 7**). Among 9 cohort studies (12 estimates) that evaluated substitution of LA for carbohydrate, the risk estimate for substituting 5% energy intake from LA for carbohydrates was 0.90 (95% CI, 0.85-0.94; I^2 = 47.3%; **Supplemental Figure S1**) with a fixed-effect model and 0.89 (95% CI, 0.80-0.98) with a random-effects model. Among 8 cohort studies (11 estimates) that evaluated substitution of LA for SFA, the risk estimate for substituting 5% energy intake from LA for SFAs was 0.91 (95% CI, 0.87-0.96; I^2 = 55.9%; **Supplemental Figure S2**) with a fixed-effect model and 0.90 (95% CI, 0.80-1.01) with a random-effects model.

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010236

Substituting 5% energy intake from LA for the same amount of energy from carbohydrates was associated with an 13% lower risk of CHD deaths (RR, 0.87; 95% CI, 0.81-0.94; **Supplemental Figure S3**) and an 13% lower risk of CHD deaths when substituting for the same amount of energy from SFAs (RR, 0.87; 95% CI, 0.82-0.94; **Supplemental Figure S4**).

Publication bias

For dietary LA intake, visual inspection of a funnel plot (see **Supplemental Figures S5 and S6**) and Begg's test suggested no evidence of publication bias for either CHD events ($P = 0.25$) or CHD deaths ($P = 1.00$).

Discussion

This systematic review and meta-analysis support a significant inverse association between dietary LA intake, when replacing either carbohydrates or saturated fat, and risk of CHD. Our dose-response analyses identified a lower risk of both total CHD events and CHD deaths with increasing LA intake in a linear fashion. These associations were independent of traditional CHD risk factors and other dietary factors such as fiber and ALA.

An inverse association between intake of PUFAs and CHD was reported in a pooled analysis of 11 prospective cohort studies in the US, Europe and Israel.[4] In that pooled analysis with a wide range of PUFA intake (from 1.7% to 10.6%), each 5% lower energy intake from SFAs and a concomitant higher energy from PUFAs was associated with 13% lower risk of coronary events and 26% lower risk of coronary death.[4] Consistent with that analyses, our meta-analysis suggests that intake of LA, the predominant n-6 PUFA, has cardio-protective effects: a 5% increase in energy from LA, replacing SFAs, was associated with 9% lower risk of total CHD and 13% lower risk of CHD deaths. A comparison of our findings to those of clinical trials

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010236

of PUFA consumption is also informative. In a meta-analysis of eight RCTs, Mozaffarian et al.[3] found that each 5% increase in energy from PUFAs, replacing SFAs, would reduce occurrence of coronary events by 10%.

An inverse association between LA and CHD has also been seen in most previous studies of LA biomarkers and CHD events. In a meta-analysis of 22 studies including case-control and prospective cohort data, blood/tissue LA concentrations were inversely associated with non-fatal CHD endpoints.[34] Even in a population with high PUFAs intake (mean intake 10.1% of energy) and very high LA adipose tissue content (25.6% of adipose tissue composition), an inverse association was found between adipose LA and acute MI after controlling for other n-6 PUFAs.[35]

Concerns about recommendations for diets high in LA have been based on the assumption that AA produced from metabolism of LA is the main precursor of eicosanoids with inflammatory and thrombogenic properties such as prostaglandin E2, thromboxane A2 and Leukotriene B4.[15,36] However, conversion of LA to AA is tightly controlled, variations in dietary LA intake do not appreciably modify tissue AA content;[37,38] and adipose tissue AA concentrations are not associated with LA dietary intake or adipose tissue levels of LA.[19,20] Also, some molecules that reduce inflammation and thrombosis such as prostacyclin, epoxyeicosatrienoic acids and lipoxin A4 are produced from AA.[39,40] In an Italian adult population, higher plasma levels of AA were associated with lower plasma levels of pro-inflammatory and higher levels of anti-inflammatory markers.[41] Although in several studies adipose tissue content of AA was positively correlated with risk of MI,[19 20] this was not supported in a meta-analysis of 20 prospective and case-control studies where tissue AA was unrelated to either non-fatal or fatal CHD outcomes.[34] Furthermore, consumption of an AA-enriched oil did not increase urinary and plasma AA metabolites or blood biomarkers of

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010236

cardiovascular, inflammatory or allergic diseases.[42] Independent of effects on AA, diets high in n-6 PUFAs, might decrease beneficial effects of n-3 PUFAs on CHD risk by competition in elongation and desaturation pathways.[43,44] Because of multiple, potentially competing effects on many metabolic pathways, the effects of LA on heart disease risks are difficult to predict by these mechanistic considerations. A diet high in LA is considered to increase lipid susceptibility to free radical oxidation and lipid peroxidation that may play a role in etiology of cancer.[45] However, in the extensive literature on this topic, including many prospective studies and meta-analyses, there is little evidence that higher intake of LA is associated with an increased risk of cancer in prospective studies.[46-48]

Recommendations to reduce LA in the diet are based on minimal direct evidence.[14-17] Ramsden et al.[17] investigated the effects of increasing LA alone and LA in combination with ALA on CHD mortality in men with recent coronary events in a single-blinded, randomized controlled trial that was conducted in the 1960's in Australia. They suggested that n-6 LA alone increased the risk of CHD mortality. However, the study sample size was very small (n = 221) and the 95% CIs for the estimates were wide (RR, 1.74; 95% CI, 1.04-2.91). The duration of the study was also short (39 months). In addition, partial hydrogenation of vegetable oils was a common practice in the 1960's and the results may have been confounded by trans fat in the special margarines high in LA. Also, by replacing dietary fats as much as possible with oils high in LA but with little n-3 PUFAs, any adverse effects may have been due to low n-3 PUFAs rather than high LA.

Potential limitations to this study should be considered. As in any meta-analysis, publication bias is possible. However, significant publication bias was not indicated through visual inspection of funnel plots and Begg's test. We cannot exclude the possibility of residual

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010236

confounding due to the observational nature of the included studies. However, most of the studies adjusted for major CHD risk factors and other dietary sources of energy. In most of the studies, diet was assessed using a FFQ, thus measurement errors may be introduced by the under- or over-reporting of the amounts of food groups usually eaten per day. In addition, since FFQs used in some studies did not query brand names of margarine, cooking oils, salad dressings, and other foods containing linoleic acid, the intake levels of LA may be underestimated in these studies.

Our analysis has several strengths. Our comprehensive search methods, personal contacts with authors and experts, and inclusion of unpublished data in several cohorts (ARIC, FMC, IIHD, IWHS, VIP, WHS and MDC) as well as updated analyses in some cohorts (NHS, HPFS, and ATBC) minimized misclassification and potential for publication bias. We limited our analysis to prospective cohort studies to minimize the influence of recall and selection biases that are common in case-control studies. Also, most studies adjusted for potential CHD risk factors and other types of dietary fat. Despite variations in LA measurement methods, population characteristics, study design, and specific outcomes evaluated in the included cohort studies, there was low to moderate heterogeneity across studies, which supports the validity of the pooled results. In our meta-analysis, except for the MONICA and MRFIT studies,[24,29] all other cohort studies adjusted for energy from other fat components (SFAs, trans fat, MUFAs, and PUFAs other than LA). It is worth noting that the inverse association between LA and CHD was independent of ALA intake. In these analyses, the association between LA and CHD was compared to that for CHD with both carbohydrate and saturated fat intakes. Other advantages included the ability to evaluate the association of LA intake and CHD events in different populations with different diets including large variations in intakes of LA.

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010236

Conclusions

This current systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies of LA consumption provides robust evidence that higher LA intake is associated with lower risk of CHD in a dose-response fashion. These data support current recommendations to replace saturated fat with LA for primary prevention of CHD in the general population.

Funding Sources: This study is supported by NIH grants HL60712, UM1 CA167552 and P01 CA055075.

Conflict of Interest Disclosures: F.B.H has received research support from California Walnut Commission. None of the other authors had a conflict of interest to declare.

References:

1. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2009;119:902-907.

2. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Willett WC. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1997;337:1491-1499.

3. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2010;7:e1000252.

4. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Bälter K, Fraser GE, Goldbourt U, Hallmans G, Knekt P, Liu S, Pietinen P, Spiegelman D, Stevens J, Virtamo J, Willett WC, Ascherio A. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1425-1432.

5. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2047-2067.

6. Pan A, Chen M, Chowdhury R, Wu JH, Sun Q, Campos H, Mozaffarian D, Hu FB. α-Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J*

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

Clin Nutr. 2012;96:1262-1273.

7. Bjermo H, Iggman D, Kullberg J, Dahlman I, Johansson L, Persson L, Berglund J, Pulkki K, Basu S, Uusitupa M, Rudling M, Arner P,Cederholm T, Ahlström H, Risérus U. Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:1003-1012.

8. Hodson L, Skeaff CM, Chisholm WA. The effect of replacing dietary saturated fat with polyunsaturated or monounsaturated fat on plasma lipids in free-living young adults. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55:908-915.

9. Rassias G, Kestin M, Nestel PJ. Linoleic acid lowers LDL cholesterol without a proportionate displacement of saturated fatty acid. *Eur J Clin Nutr.* 1991;45:315-320.

10. Singer P, Jaeger W, Berger I, Barleben H, Wirth M, Richter-Heinrich E, Voigt S, Gödicke W. Effects of dietary oleic, linoleic and alpha-linolenic acids on blood pressure, serum lipids, lipoproteins and the formation of eicosanoid precursors in patients with mild essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 1990;4:227-233.

11. Kurotani K, Sato M, Ejima Y, Nanri A, Yi S, Pham NM, Akter S, Poudel-Tandukar K, Kimura Y, Imaizumi K, Mizoue T. High levels of stearic acid, palmitoleic acid, and dihomo-γ-linolenic acid and low levels of linoleic acid in serum cholesterol ester are associated with high insulin resistance. *Nutr Res.* 2012;32:669-675.

12. Miura K, Stamler J, Nakagawa H, Elliott P, Ueshima H, Chan Q, Brown IJ, Tzoulaki I, Saitoh S, Dyer AR, Daviglus ML, Kesteloot H, Okayama A,Curb JD, Rodriguez BL, Elmer PJ, Steffen LM, Robertson C, Zhao L; International Study of Macro-Micronutrients and Blood Pressure Research Group. Relationship of dietary linoleic acid to blood pressure. The International Study of Macro-Micronutrients and Blood Pressure Study [corrected]. *Hypertension.* 2008;52:408-414.

13. Margolin G, Huster G, Glueck CJ, Speirs J, Vandegrift J, Illig E, Wu J, Streicher P, Tracy T. Blood pressure lowering in elderly subjects: a double-blind crossover study of omega-3 and omega-6 fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:562-572.

14. Hamazaki T, Okuyama H. The Japan Society for Lipid Nutrition recommends to reduce the intake of linoleic acid: a review and critique of the scientific evidence. *World Rev Nutr Diet.* 2003;92:109-132.

15. Simopoulos AP, Leaf A, Salem N Jr. Essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Ann Nutr Metab.* 1999;43:127-130.

16. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008;233:674-688.

17. Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, Majchrzak-Hong SF, Faurot KR, Suchindran CM,

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

Ringel A, Davis JM, Hibbeln JR. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:e8707.

18. Calder PC. Fatty acids and inflammation: the cutting edge between food and pharma. *Eur J Pharmacol.* 2011;668 Suppl 1:S50-58.

19. Baylin A, Campos H. Arachidonic acid in adipose tissue is associated with nonfatal acute myocardial infarction in the central valley of Costa Rica. *J Nutr.* 2004;134:3095-3099.

20. Nielsen MS, Schmidt EB, Stegger J, Gorst-Rasmussen A, Tjonneland A, Overvad K. Adipose tissue arachidonic acid content is associated with the risk of myocardial infarction: a Danish case-cohort study. *Atherosclerosis.* 2013;227:386-390.

21. 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;112:1029-1041, 1041.e1-15.

22. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S,Crowe F, Ward HA,Johnson L, Franco OH, Butterworth A, Forouhi NG, Thompson SG; Khaw KT. Mozaffarian D, Danesh J, Angelantonio AD. Association of Dietary, Circulating, and Supplement Fatty Acids With Coronary Risk. A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;160:398-406.

23. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000;283:2008-2012.

24. Vedtofte MS, Jakobsen MU, Lauritzen L, Heitmann BL. Dietary α-linolenic acid, linoleic acid, and n-3 long-chain PUFA and risk of ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:1097-1103.

25. de Goede J, Geleijnse JM, Boer JM, Kromhout D, Verschuren WM. Linoleic acid intake, plasma cholesterol and 10-year incidence of CHD in 20,000 middle-aged men and women in the Netherlands. *Br J Nutr.* 2012;107:1070-1076.

26. Oh K, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC. 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;161:672-679.

27. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer M, Willett WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ.* 1996;313:84-90.

28. Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, Albanes D, Virtamo J. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145:876-887.

29. Dolecek TA. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1992;200:177-182.

30. Wallström P, Sonestedt E, Hlebowicz J, Ericson U, Drake I, Persson M, Gullberg B, Hedblad B, Wirfält E. Dietary fiber and saturated fat intake associations with cardiovascular disease differ by sex in the Malmö Diet and Cancer Cohort: a prospective study. *PLoS One.* 2012;7:e31637.

31. Willett W, Lenart E. *Nutritional Epidemiology.* 2013. Oxford University Press.

32. Greenland S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol Rev.* 1987;9:1-30.

33. Orsini N and Bellocco R. Generalized least squares for trend estimation of summarized dose–response data. *Stata J.* 2006;6:40-57.

34. Harris WS, Poston WC, Haddock CK. Tissue n-3 and n-6 fatty acids and risk for coronary heart disease events. *Atherosclerosis.* 2007;193:1-10.

35. Kark JD, Kaufmann NA, Binka F, Goldberger N, Berry EM. Adipose tissue n-6 fatty acids and acute myocardial infarction in a population consuming a diet high in polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:796-802.

36. Tapiero H, Ba GN, Couvreur P, Tew KD. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health and pathologies. *Biomed Pharmacother.* 2002;56:215-222.

37. Sarkkinen ES, Agren JJ, Ahola I, Ovaskainen ML, Uusitupa MI. Fatty acid composition of serum cholesterol esters, and erythrocyte and platelet membranes as indicators of long-term adherence to fat-modified diets. *Am J Clin Nutr.* 1994;59:364-370.

38. Hussein N, Ah-Sing E, Wilkinson P, Leach C, Griffin BA, Millward DJ. Long-chain conversion of [13C]linoleic acid and alpha-linolenic acid in response to marked changes in their dietary intake in men. *J Lipid Res.* 2005;46:269-280.

39. Samuelsson B. Arachidonic acid metabolism: role in inflammation. *Z Rheumatol.* 1991;50 Suppl 1:3-6.

40. Brezinski ME, Gimbrone MA Jr, Nicolaou KC, Serhan CN. Lipoxins stimulate prostacyclin generation by human endothelial cells. *FEBS Lett.* 1989;245:167-172.

41. Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, Bartali B, Corsi A, Lauretani F, Martin A, Andres-Lacueva C, Senin U, Guralnik JM. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:439-446.

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010236

42. Kakutani S, Ishikura Y, Tateishi N, Horikawa C, Tokuda H, Kontani M, Kawashima H, Sakakibara Y, Kiso Y, Shibata H, Morita I. Supplementation of arachidonic acid-enriched oil increases arachidonic acid contents in plasma phospholipids, but does not increase their metabolites and clinical parameters in Japanese healthy elderly individuals: a randomized controlled study. *Lipids Health Dis.* 2011;10:241.

43. Grønn M, Gørbitz C, Christensen E, Levorsen A, Ose L, Hagve TA, Christophersen BO. Dietary n-6 fatty acids inhibit the incorporation of dietary n-3 fatty acids in thrombocyte and serum phospholipids in humans: a controlled dietetic study. *Scand J Clin Lab Invest.* 199;51:255-263.

44. Russo GL. Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochem Pharmacol.* 2009;77:937-946.

45. Nam TG. Lipid peroxidation and its toxicological implications. *Toxicol Res.* 2011;27:1-6.

46. American Institute for Cancer Research and the World Cancer Research Fund. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer. A global Prospective. 2007.

47. Wang J, John EM, Horn-Ross PL, Ingles SA. Dietary fat, cooking fat, and breast cancer risk in a multiethnic population. *Nutr Cancer.* 2008;60:492-504.

48. Murff HJ, Shu XO, Li H, Yang G, Wu X, Cai H, Wen W, Gao YT, Zheng W. Dietary polyunsaturated fatty acids and breast cancer risk in Chinese women: a prospective cohort study. *Int J Cancer.* 2011;128:1434-1441.

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010236

Table 1. Characteristics of cohort studies that evaluated dietary LA intake and incidence of coronary heart disease events.

Author and year	Study name and country	Follow-up	Total No. of participants (No. of cases)	Disease outcome	Number of CHD events		Gender	Baseline age	LA measures	Adjustment
					CHD events	CHD deaths				
Vedtofte et al, 2011 (24)	MONICA/ Denmark	23.3	M: 1643 F: 1643	Ischemic heart disease (total)	M: 312 F: 159	-	M/F	50.6 (30.9–60.8)	diet/7-day weight food record	Age, smoking, education, family history of MI, SBP, alcohol use, other PUFA, energy, physical activity, BMI
de Goede et al, 2012 (25)	MORGEN/ Netherlands	10	20,000	Total CHD	280	-	M&F	41.5 (20-65)	FFQ	Age, sex, total energy, smoking, BMI, education level, parental history of MI, alcohol, dietary fiber, protein, SFA, MUFA, trans fat and PUFA other than LA
Oh et al, 2005 (26) (updated)	NHS/US	30	84.564	Total CHD/CHD deaths	3776	1111	F	42.5 (30-55)	FFQ	Age, smoking, BMI, menopausal status, hormone therapy, physical activity, alcohol, total energy, percent of energy from protein, SFA (or carbohydrate), MUFA, ALA, PUFA other than LA and ALA. trans, fiber intake, cholesterol intake, HTN, family history of MI.
Ascherio et al, 1996 (27) (updated)	HPFS/US	24	41,082	Total CHD/CHD deaths	3842	1971	M	42.5 (40-75)	FFQ	Age, smoking, BMI, physical activity, alcohol, total energy, percent of energy from protein, SFA (or carbohydrate), MUFA, ALA, PUFA other than LA and ALA and trans, fiber intake, cholesterol intake. HTN, family history of MI.
Pietinen et al, 1997 (28)	ATBC/ Finland	6.1	21.930	Total CHD/ CHD deaths	1339	534	M	59.5 (50-69)	FFQ	
Pooling Project of Cohort Studies on Diet and Coronary Disease (4)	ARIC/US	9.2	M: 5240 F: 6481	Total CHD/ CHD death	M:269 F:123	M:51 F*:-	M/F	M: 54 (47-63) F:35 (47-62)	FFQ	Age. smoking, BMI, physical activity, alcohol intake. total energy. percent of energy from protein, SFA (or carbohydrate), MUFA, ALA, PUFA other than LA and ALA and trans, fiber intake, cholesterol intake, HTN, education level.
	FMC/Finland	10	M:2712 F: 2481	Total CHD/ CHD deaths	M:322 F:162	M:147 F:48	M/F	M:47 (37-63) F: 49 (38-65)	DH	
	WHS/US	5.3	37,372	Total CHD/ CHD deaths	152	10	F	52 (46-64)	FFQ	
	VIP/Sweden	10	M: 9521 F: 10,555	Total CHD/ CHD deaths	M:134 F:23	M:38 F*:-	M/F	M: 50 (40-60) F: 50 (40-60)	FFQ	
	IWHS/US	10	30,180	CHD deaths	-	294	F	61 (56-67)	FFQ	
	IIHD/Israel	10	8272	CHD deaths	-	165	M	48 (41-59)	FFQ	
Dolecek, 1992 (29)	MRFIT/US	10.5	6250	CHD deaths	-	175	M	35-57	diet/24-hr recall	Age, race, smoking, baseline SBP, HDL, LDL, alcohol

ALA, alpha-linolenic acid; ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities Study; ATBC, Alpha-Tocopherol and Beta-Carotene Cancer Prevention; BMI, body mass index; CHD, coronary heart disease; DH, dietary history; FFQ: food-frequency questionnaire; FMC, Finnish Mobile Clinic Health Study; HDL, high-density lipoprotein; HPFS, Health Professional s' Follow-up Study; HTN, hypertension; IIHD, Israeli Ischemic Heart Disease Study; IWHS, Iowa Women's Health Study; LA, linoleic acid; LDL, low-density lipoprotein; MI, myocardial infarction; MONICA, Multinational Monitoring of Trends and Determinations in Cardiovascular Disease; MORGEN, Monitoring Project on Risk Factors for Chronic Diseases; MRFIT, Multiple Risk Factor Intervention Trial; MUFA, mono-unsaturated fatty acid; MV, multivitamin; NHS, Nurses' Health Study; PUFA, polyunsaturated fatty acid; SBP, systolic blood pressure; SFA, saturated fatty acid; VIP, Västerbotten Intervention Program; WHS, Women's Health Study.
* Insufficient events for analysis of CHD deaths among women.

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010236

Figure Legends:

Figure 1. Search, screening and selection process of prospective cohort studies of dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease.

Figure 2. Dietary intake of linoleic acid and relative risk of total coronary heart disease events (highest category versus lowest category). The relative risk was pooled by using fixed effects meta-analysis.

Figure 3. Dietary intake of linoleic acid and relative risk of coronary heart disease deaths (highest category versus lowest category). The relative risk was pooled by using fixed effects meta-analysis.

Figure 4. Dose-response analysis for curvilinear association between dietary intake of linoleic acid and total coronary heart disease events. P=0.91 for non-linearity relationship, indicating a linear relationship.

Figure 5. Dose-response analysis for curvilinear association between dietary intake of linoleic acid and coronary heart disease deaths. P=0.72 for non-linearity relationship, indicating a linear relationship.

Figure 6. Two-stage dose-response meta-analysis of each 5% energy increment of dietary intake of linoleic acid and relative risk of total coronary heart disease events. The relative risk was pooled by using fixed effects meta-analysis.

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010236

Figure 7. Two-stage dose-response meta-analysis of each 5% energy increment of dietary intake of linoleic acid and relative risk of coronary heart disease deaths. The relative risk was pooled by using fixed effects meta-analysis.

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

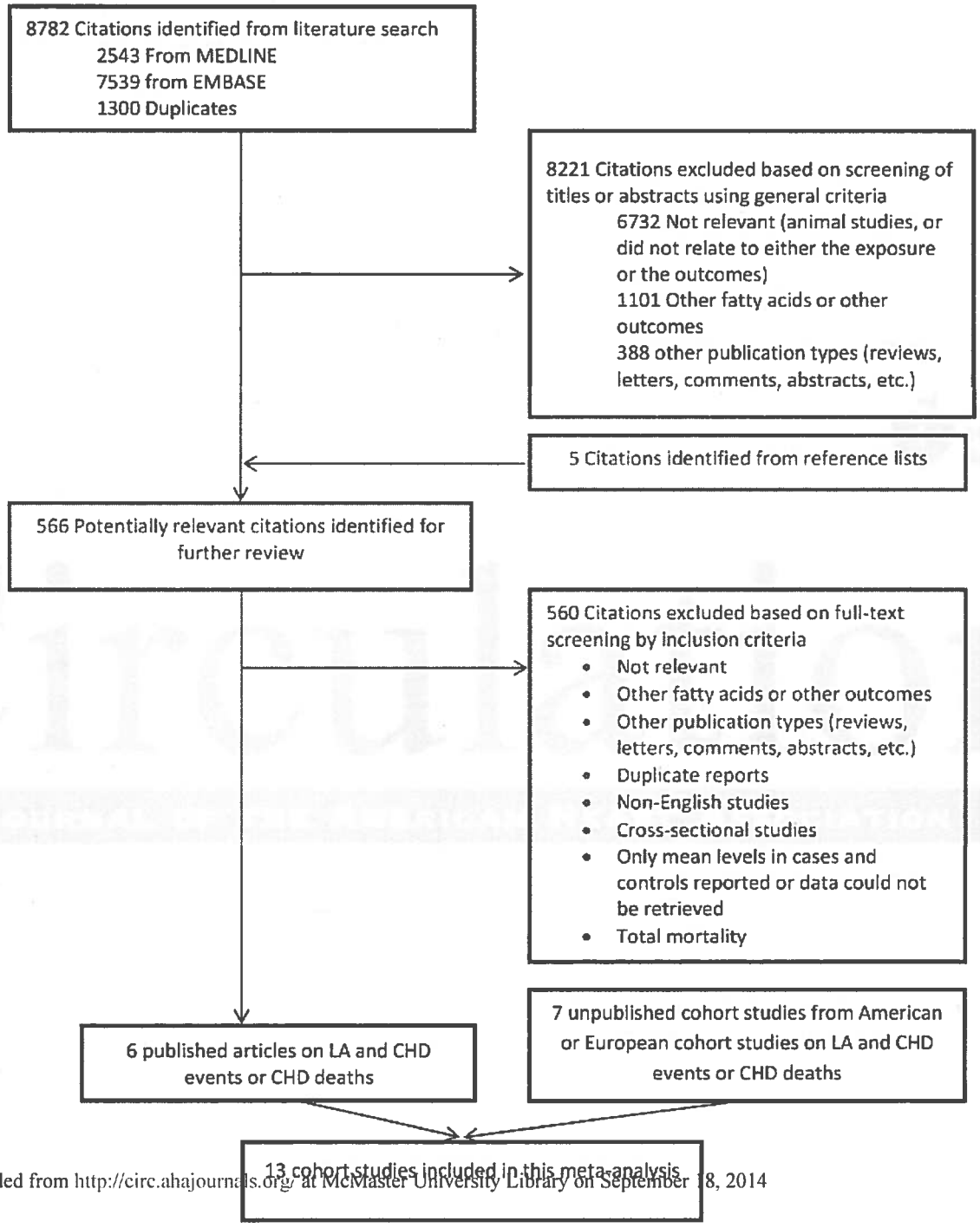


Figure 1

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

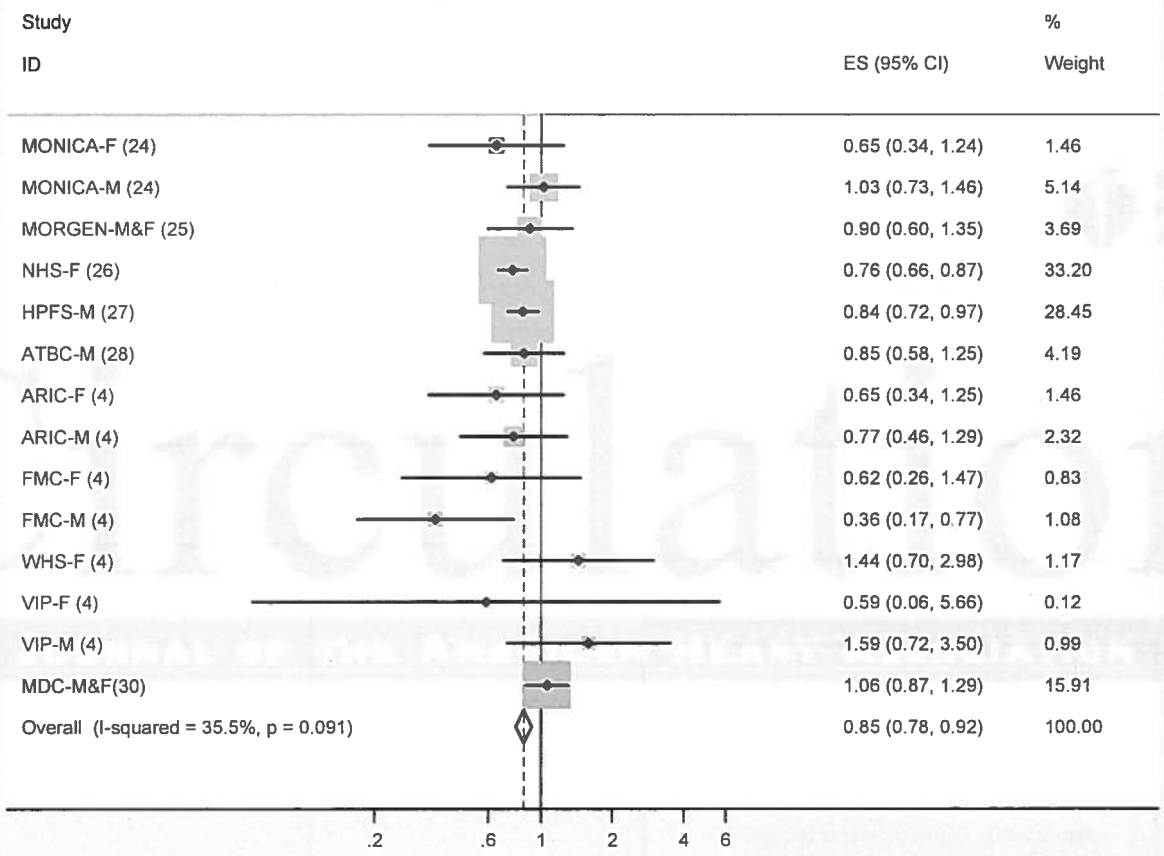


Figure 2

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

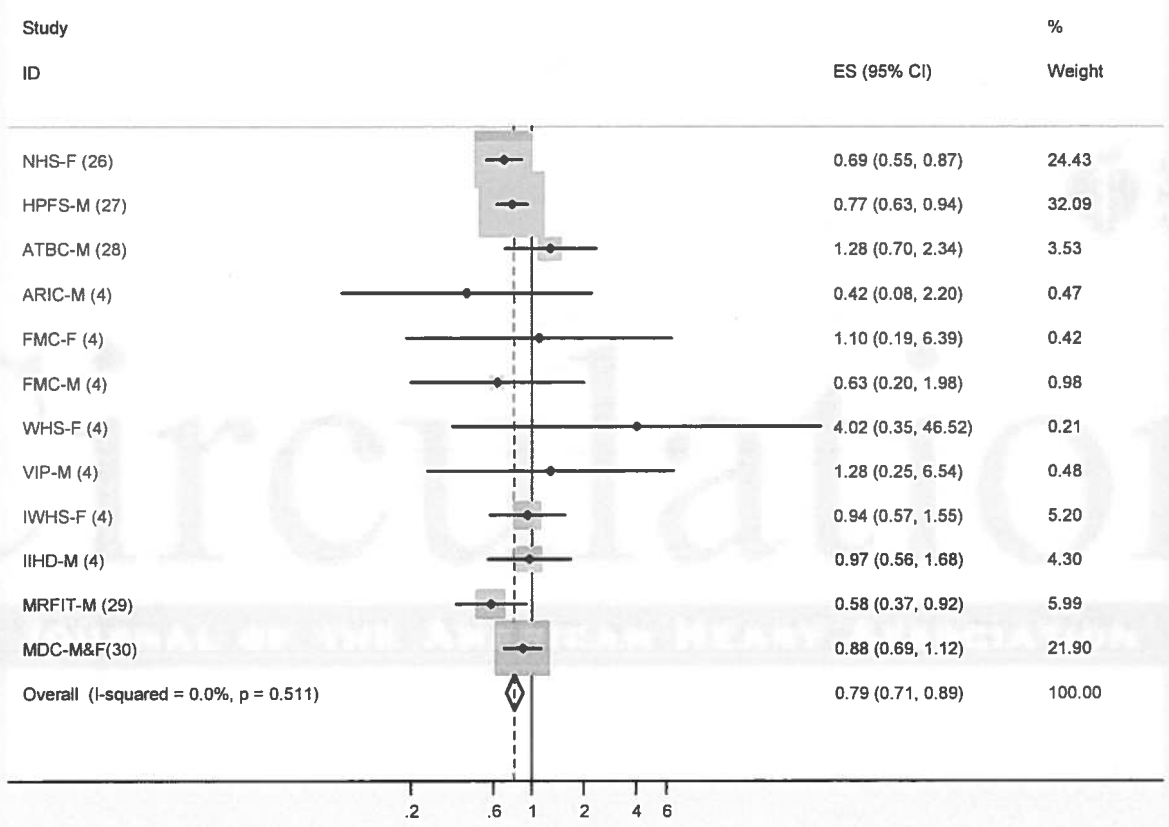


Figure 3

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

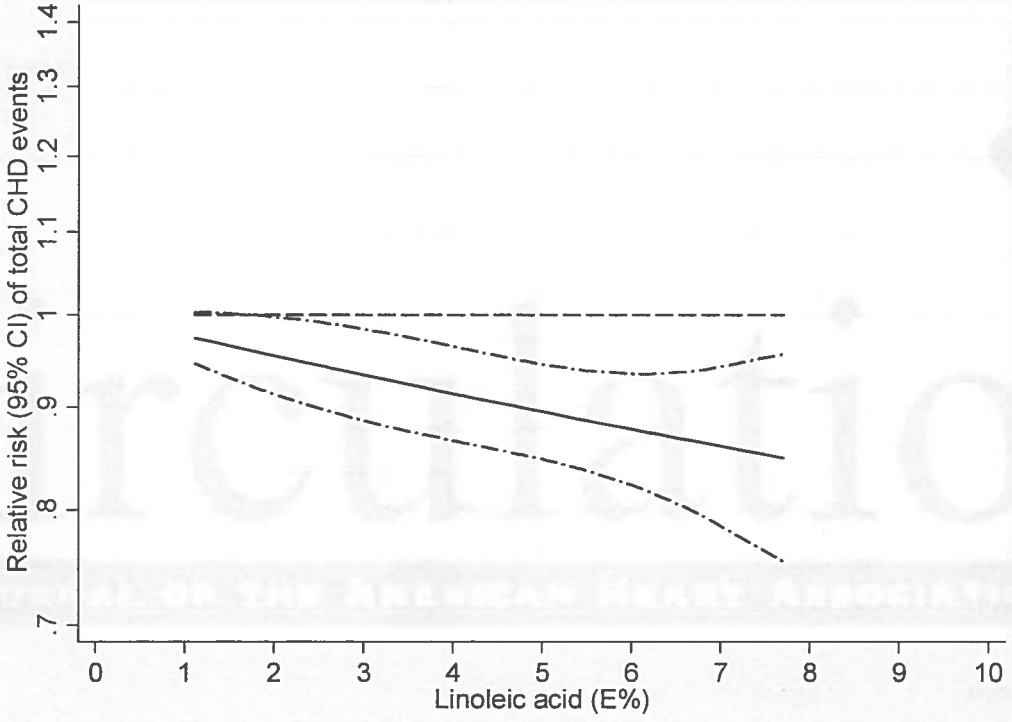


Figure 4

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

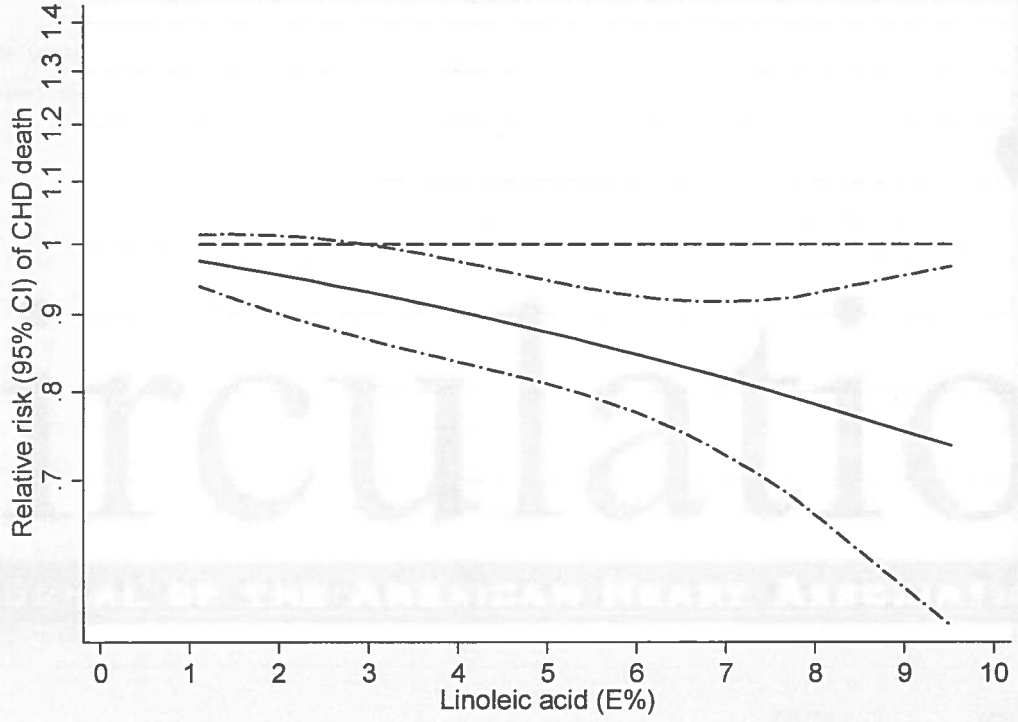


Figure 5

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

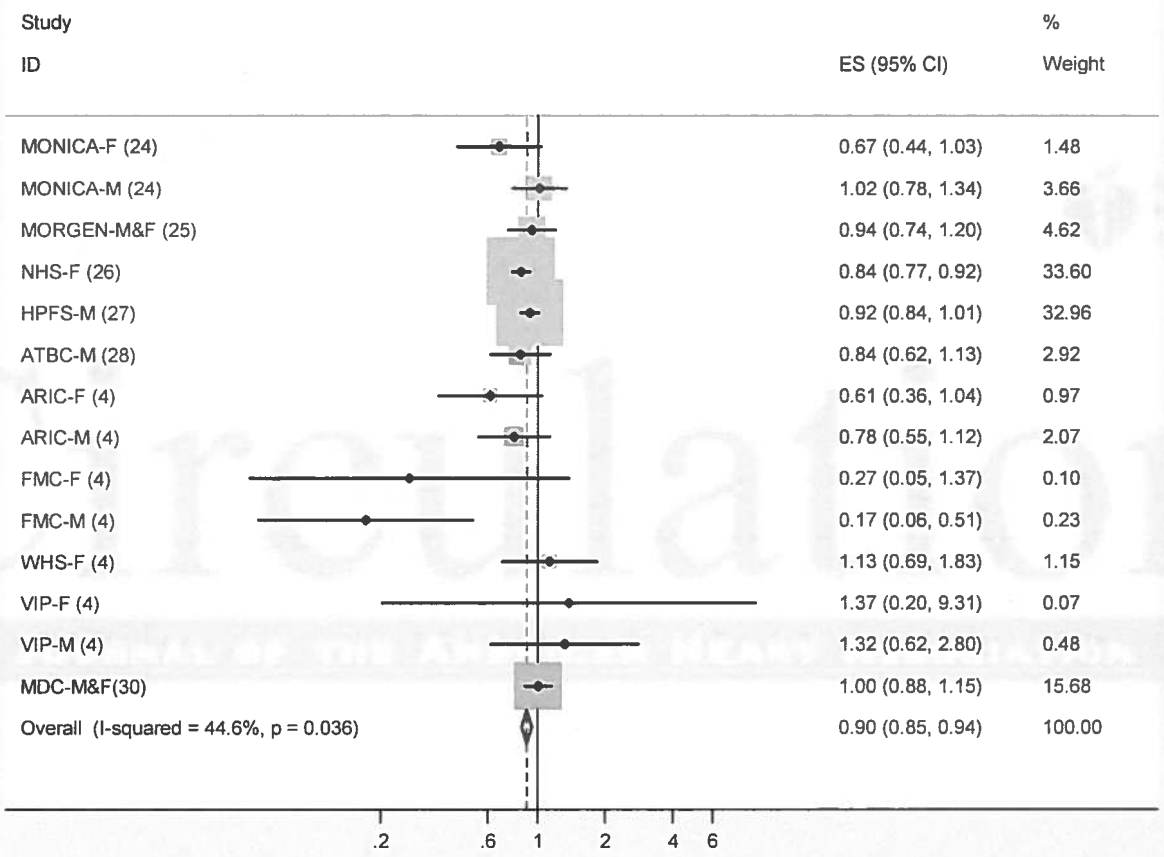


Figure 6

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

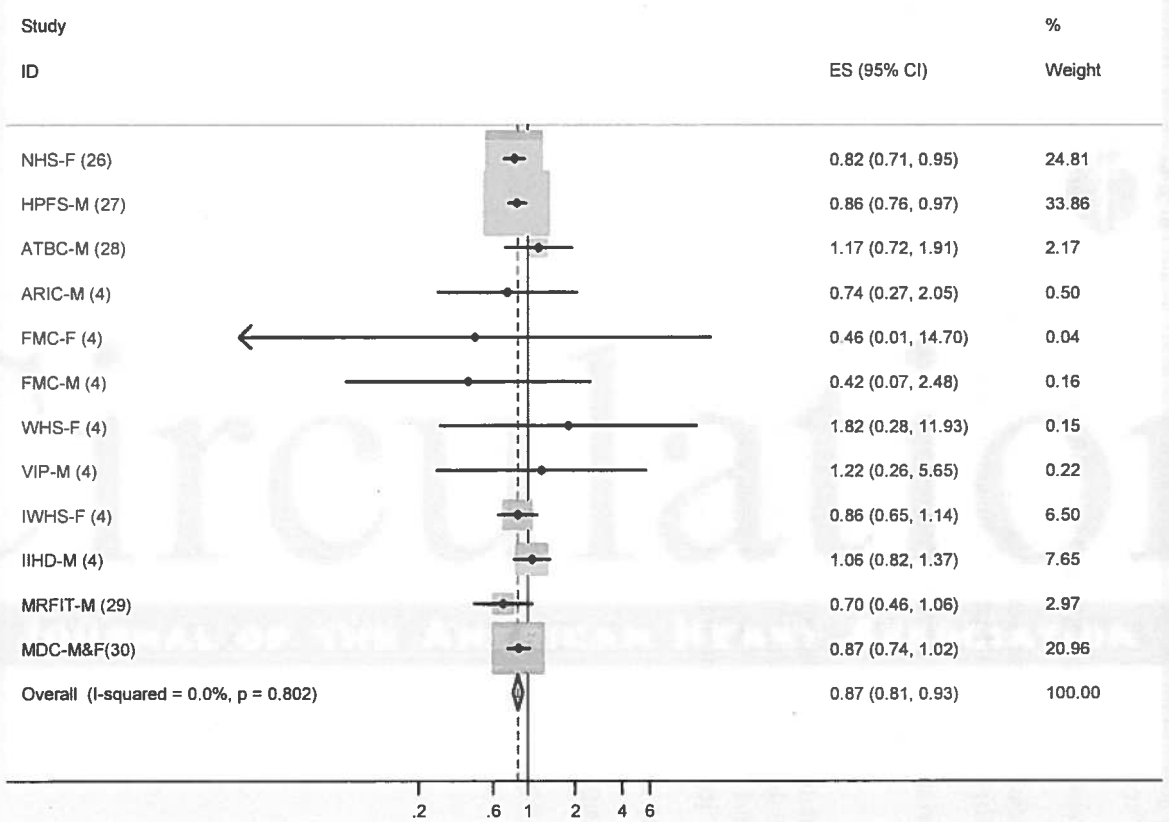


Figure 7

Downloaded from http://circ.ahajournals.org/ at McMaster University Library on September 18, 2014

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Supplemental Methods. Literature search strategy in Pubmed.

#1 Search "Fatty Acids, Omega-6"[Mesh] OR "n-6 fatty acid*"[tiab] OR "omega-6 fatty acid*"[tiab] OR "essential fatty acid*"[tiab] OR "polyunsaturated fatty acid*"[tiab] OR "fatty acid" [tiab] OR "linoleic acid"[tiab] OR "corn oil"[tiab] OR "sunflower oil" [tiab]

#2 Search "Cerebrovascular Disorders"[Mesh] OR "stroke*"[tiab] OR "cerebrovascular accident*"[tiab]

#3 Search "Cardiovascular diseases"[Mesh] OR "cardiovascular"[tiab] OR "heart"[tiab] OR "myocardial infarction*"[tiab] OR "sudden death*"[tiab] OR "coronary heart disease" OR "CHD"

#4 Search "Mortality"[Mesh] OR "Death"[Mesh] OR "mortality"[tiab] OR "death"[tiab] OR

"fatal"[tiab]

#5 Search "Epidemiology "[MESH] OR "Epidemiologic Studies"[MESH] OR "Intervention Studies" [MESH] OR "cohort*"[tiab] OR "incident*"[tiab] OR "incidence*"[tiab] OR "prospective"[tiab] OR "follow-up" [tiab] OR "predict*"[tiab] OR "prognos*"[tiab] OR "case-control"[tiab] OR "cross-sectional"[tiab] OR "intervention*"[tiab] OR "clinical trial*"[tiab] OR "randomized*"[tiab]

#6 Search #2 OR #3 OR #4

#7 Search #1 AND #5

#8 Search #6 AND #7

Table S1. Extracted and calculated data for the included studies for dietary linoleic acid and coronary heart disease events.

Study name	Category	RR	LL	UL	Median of E% from LA intake	Number of cases	person/year
MONICA –in women, total CHD events (24)							
	1	1	1	1	2.57 [1]	54	513 [2]
	2	0.67	0.43	1.03	4.13	51	606
	3	0.65	0.33	1.21	6.58	54	524
MONICA –in men, total CHD events (24)							
	1	1	1	1	2.56 [1]	105	553 [2]
	2	1.00	0.74	1.34	3.98	102	565
	3	1.03	0.73	1.46	6.10	105	516
MORGEN-in men and women, total CHD events (25)							
	1	1	1	1	3.7	61	4013 [2]
	2	0.90	0.61	1.33	4.7	50	4014
	3	0.83	0.56	1.24	5.4	46	4014
	4	1.00	0.68	1.47	6.2	61	4014
	5	0.90	0.60	1.36	7.7	62	4014
NHS, in women, total CHD events (26) [3]							
	1	1	1	1	2.94	1099	465,643
	2	0.86	0.77	0.94	3.95	729	467,525
	3	0.87	0.78	0.97	4.60	680	467,975
	4	0.80	0.71	0.90	5.26	621	467,906
	5	0.75	0.65	0.85	6.38	647	467,547
HPFS, in men, total CHD events (27) [3]							
	1	1	1	1	3.58	842	182,079
	2	1.00	0.90	1.11	4.37	776	182,779
	3	1.02	0.91	1.15	4.95	758	182,970
	4	1.02	0.90	1.15	5.60	731	182,931
	5	0.98	0.86	1.13	6.73	735	182,930
ATBC study, in men, total CHD events (28) [3]							
	1	1	1	1	1.50	307	23,825
	2	0.86	0.70	1.05	1.88	251	24,409
	3	0.92	0.72	1.19	2.34	261	24,269
	4	0.83	0.62	1.11	3.26	235	24,702
	5	0.86	0.58	1.27	6.01	285	24,608
ARIC Study, in women, total CHD events (4) [4]							
	1	1	1	1	2.96	47	19,078
	2	0.59	0.33	1.06	4.08	35	19,925
	3	0.64	0.33	1.25	5.54	41	19,196
ARIC Study, in men, total CHD events (4) [4]							
	1	1	1	1	2.92	62	9183
	2	0.72	0.46	1.12	3.73	46	9193
	3	1.01	0.65	1.56	4.37	63	9074
	4	0.64	0.39	1.04	5.06	46	9246
	5	0.76	0.45	1.27	6.23	52	9165
FMC study, in women, total CHD events (4) [4]							
	1	1	1	1	1.14	60	7762
	2	0.61	0.34	1.09	1.47	52	8096
	3	0.57	0.23	1.40	2.22	50	7785
FMC study, in men, total CHD events (4) [4]							
	1	1	1	1	1.11	81	4777

	2	0.66	0.44	1.00	1.32	58	4982
	3	0.57	0.35	0.92	1.49	55	4984
	4	0.62	0.35	1.08	1.76	72	4911
	5	0.40	0.18	0.87	2.64	56	4945
WHS study, in women, total CHD events (4) [4]							
	1	1	1	1	3.34	29	37,506
	2	0.93	0.53	1.63	4.15	27	38,010
	3	0.94	0.51	1.72	4.76	26	38,151
	4	1.14	0.59	2.20	5.45	29	38,444
	5	1.46	0.70	3.04	6.61	41	38,644
VIP study, in women, total CHD events (4) [4]							
	1	1	1	1	2.72	6	14,496
	2	1.27	0.35	4.67	3.26	14	14,975
	3	0.54	0.06	4.85	4.10	3	14,401
VIP study, in men, total CHD events (4) [4]							
	1	1	1	1	2.74	54	12,920
	2	1.08	0.63	1.85	3.37	42	13,411
	3	1.57	0.71	3.45	4.26	38	12,899

[1] Calculated E% of LA by means of calorie intake.
[2] Number of person, not person-years
[3] Updated published data
[4] Data from unpublished cohort studies
ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities Study; ATBC, Alpha-Tocopherol and Beta-Carotene Cancer Prevention; CHD, coronary heart disease; FMC, Finnish Mobile Clinic Health Study; HPFS, Health Professional s' Follow-up Study; IWHS, Iowa Women's Health Study; LA, linoleic acid; MONICA, Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases; MORGEN, Monitoring Project on Risk Factors for Chronic Diseases; NHS, Nurses' Health Study; VIP, Västerbotten Intervention Program; WHS, Women's Health Study.

Table S2. Extracted and calculated data for the included studies for dietary linoleic acid and coronary heart disease deaths.

Study name	Category	RR	LL	UL	Median of E% from LA intake	Number of cases	person/year
NHS, in women, CHD deaths (26) [1]							
	1	1	1	1	2.94	388	471,210
	2	0.84	0.70	1.01	3.95	214	473,125
	3	0.78	0.63	0.95	4.59	172	473,581
	4	0.78	0.62	0.97	5.25	165	473,507
	5	0.69	0.54	0.88	6.38	172	473,110
HPFS, in men, CHD deaths (27) [1]							
	1	1	1	1	3.58	476	187,389
	2	0.99	0.86	1.15	4.37	408	188,150
	3	0.95	0.81	1.11	4.95	369	188,444
	4	0.97	0.82	1.15	5.60	359	188,364
	5	0.90	0.74	1.09	6.73	359	188,368
ATBC study, in men, CHD deaths (28) [1]							
	1	1	1	1	1.50	122	24,343
	2	0.91	0.66	1.24	1.88	97	24,884
	3	1.19	0.81	1.75	2.34	106	24,752
	4	1.00	0.64	1.58	3.26	83	25,122
	5	1.29	0.70	2.36	6.01	126	25,093
ARIC Study, in men, CHD deaths (4) [2]							
	1	1	1	1	2.92	9	9202
	2	0.91	0.21	3.87	3.73	6	9205
	3	1.55	0.47	5.10	4.37	16	9077
	4	0.89	0.22	3.52	5.06	15	9252
	5	0.54	0.10	3.00	6.23	5	9176
FMC study, in women, CHD deaths (4) [2]							
	1	1	1	1	1.14	17	7923
	2	0.46	0.12	1.80	1.47	13	8226
	3	0.69	0.09	5.11	2.22	18	7933
FMC study, in men, CHD deaths (4) [2]							
	1	1	1	1	1.11	36	4976
	2	0.55	0.28	1.10	1.32	18	5157
	3	0.94	0.46	1.93	1.49	30	5088
	4	1.07	0.45	2.54	1.76	36	5085
	5	0.73	0.23	2.32	2.64	27	5088
WHS study, in women, CHD deaths (4) [2]							
	1	1	1	1	3.65	3	62,234
	2	0.68	0.07	6.26	4.76	2	65,082
	3	4.28	0.34	54.42	6.11	5	63,738
VIP study, in men, CHD deaths (4) [2]							
	1	1	1	1	2.75	16	12,996
	2	1.20	0.39	3.68	3.37	11	13,472
	3	1.50	0.28	7.93	4.26	11	12,942
IWHS study, in women, CHD deaths (4) [2]							
	1	1	1	1	3.65	69	58,800
	2	0.64	0.43	0.95	4.58	42	59,003
	3	0.82	0.55	1.23	5.28	54	58,865
	4	0.87	0.56	1.34	6.04	61	59,033
	5	0.95	0.57	1.56	7.31	68	58,919

IIHD study, in men, CHD deaths (4) [2]							
	1	1	1	1	3.59	34	15,890
	2	1.05	0.64	1.73	5.21	31	16,141
	3	1.07	0.65	1.76	6.42	32	16,071
	4	1.31	0.80	2.14	7.72	38	16,117
	5	0.97	0.56	1.67	9.52	30	16,255
MRFIT study, in men, CHD deaths (29)							
	1	1	1	1	3.30	NA	1251[3]
	2	0.69	NA	NA	4.54	NA	1252
	3	0.86	NA	NA	5.43	NA	1252
	4	0.80	NA	NA	6.48	NA	1252
	5	0.58	NA	SE for Q5 vs Q1 =0.2362	8.84	NA	1251

[1] Updated published data
[2] Data from unpublished cohort studies
[3] Number of person, not person-years
ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities Study; ATBC, Alpha-Tocopherol and Beta-Carotene Cancer Prevention; CHD, coronary heart disease; FMC, Finnish Mobile Clinic Health Study; HPFS, Health Professional s' Follow-up Study; IIHD, Israeli Ischemic Heart Disease Study; IWHS, Iowa Women's Health Study; LA, linoleic acid; MRFIT, Multiple Risk Factor Intervention Trial; NHS, Nurses' Health Study; VIP, Västerbotten Intervention Program; WHS, Women's Health Study.

Table S3. Extracted and calculated data for the included studies for substituting dietary linoleic acid for saturated fat and coronary heart disease events.

Study name	Category	RR	LL	UL	Median of E% from LA intake	Number of cases	person/year
NHS, in women, total CHD events (26) [3]							
	1	1	1	1	2.94	1099	465,643
	2	0.86	0.78	0.95	3.95	729	467,525
	3	0.88	0.79	0.98	4.60	680	467,975
	4	0.81	0.72	0.91	5.26	621	467,906
	5	0.76	0.67	0.86	6.38	647	467,547
HPFS, in men, total CHD events (27) [3]							
	1	1	1	1	3.58	842	182,079
	2	0.99	0.89	1.10	4.37	776	182,779
	3	1.01	0.90	1.13	4.95	758	182,970
	4	1.00	0.88	1.12	5.60	731	182,931
	5	0.96	0.84	1.10	6.73	735	182,930
ATBC study, in men, total CHD events (28) [3]							
	1	1	1	1	1.50	307	23,825
	2	0.85	0.69	1.04	1.88	251	24,409
	3	0.91	0.71	1.16	2.34	261	24,269
	4	0.81	0.62	1.06	3.26	235	24,702
	5	0.83	0.58	1.19	6.01	285	24,608
ARIC Study, in women, total CHD events (4) [4]							
	1	1	1	1	2.96	47	19,078
	2	0.62	0.35	1.10	4.08	35	19,925
	3	0.72	0.38	1.38	5.54	41	19,196
ARIC Study, in men, total CHD events (4) [4]							
	1	1	1	1	2.92	62	9,183
	2	0.74	0.47	1.16	3.73	46	9,193
	3	1.07	0.70	1.65	4.37	63	9,074
	4	0.70	0.43	1.13	5.06	46	9,246
	5	0.89	0.54	1.48	6.23	52	9,165
FMC study, in women, total CHD events (4) [4]							
	1	1	1	1	1.14	60	7,762
	2	0.60	0.34	1.08	1.47	52	8,096
	3	0.56	0.23	1.34	2.22	50	7,785
FMC study, in men, total CHD events (4) [4]							
	1	1	1	1	1.11	81	4,777
	2	0.67	0.44	1.00	1.32	58	4,982
	3	0.58	0.36	0.93	1.49	55	4,984
	4	0.63	0.36	1.11	1.76	72	4,911
	5	0.42	0.20	0.90	2.64	56	4,945
WHS study, in women, total CHD events (4) [4]							
	1	1	1	1	3.34	29	37,506
	2	0.96	0.55	1.66	4.15	27	38,010
	3	0.98	0.54	1.76	4.76	26	38,151
	4	1.20	0.64	2.25	5.45	29	38,444
	5	1.60	0.81	3.18	6.61	41	38,644
VIP study, in women, total CHD events (4) [4]							
	1	1	1	1	2.72	6	14,496
	2	1.18	0.33	4.19	3.26	14	14,975
	3	0.44	0.05	3.91	4.10	3	14,401

VIP study, in men, total CHD events (4) [4]							
	1	1	1	1	2.75	54	12,920
	2	1.03	0.60	1.74	3.37	42	13,411
	3	1.40	0.64	3.05	4.26	38	12,899

[1] Calculated E% of LA by means of calorie intake.
[2] Number of person not person-years
[3] Updated published data
[4] Data from unpublished cohort studies
ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities Study; ATBC, Alpha-Tocopherol and Beta-Carotene Cancer Prevention; CHD, coronary heart disease; FMC, Finnish Mobile Clinic Health Study; HPFS, Health Professional s' Follow-up Study; IWHS, Iowa Women's Health Study; LA, linoleic acid; NHS, Nurses' Health Study; VIP, Västerbotten Intervention Program; WHS, Women's Health Study.

Table S4. Extracted and calculated data for the included studies for substituting dietary linoleic acid for saturated fat and coronary heart disease deaths.

Study name	Category	RR	LL	UL	Median of E% from LA intake	Number of cases	person/year
NHS, in women, CHD deaths (26) [1]							
	1	1	1	1	2.94	388	471,210
	2	0.86	0.72	1.03	3.95	214	473,125
	3	0.80	0.65	0.98	4.59	172	473,581
	4	0.81	0.66	1.01	5.25	165	473,507
	5	0.74	0.58	0.92	6.38	172	473,110
HPFS, in men, CHD deaths (27) [1]							
	1	1	1	1	3.58	476	187,389
	2	0.98	0.85	1.14	4.37	408	188,150
	3	0.94	0.80	1.10	4.95	369	188,444
	4	0.96	0.81	1.13	5.60	359	188,364
	5	0.89	0.74	1.07	6.73	359	188,368
ATBC study, in men, CHD deaths (28) [1]							
	1	1	1	1	1.50	122	24,343
	2	0.91	0.66	1.25	1.88	97	24,884
	3	1.21	0.83	1.76	2.34	106	24,752
	4	1.03	0.67	1.59	3.26	83	25,122
	5	1.38	0.80	2.37	6.01	126	25,093
ARIC Study, in men, CHD deaths (4) [2]							
	1	1	1	1	2.92	9	9,202
	2	1.04	0.24	4.44	3.73	6	9,205
	3	1.69	0.52	5.51	4.37	16	9,077
	4	1.09	0.28	4.23	5.06	15	9,252
	5	0.90	0.17	4.83	6.23	5	9,176
FMC study, in women, CHD deaths (4) [2]							
	1	1	1	1	1.14	17	7,923
	2	0.46	0.12	1.80	1.47	13	8,226
	3	0.70	0.10	4.98	2.22	18	7,933
FMC study, in men, CHD deaths (4) [2]							
	1	1	1	1	1.11	36	4,976
	2	0.55	0.28	1.10	1.32	18	5,157
	3	0.94	0.46	1.91	1.49	30	5,088
	4	1.06	0.45	2.50	1.76	36	5,085
	5	0.72	0.24	2.23	2.64	27	5,088
WHS study, in women, CHD deaths (4) [2]							
	1	1	1	1	3.65	3	62,234
	2	0.62	0.07	5.46	4.76	2	65,082
	3	2.17	0.22	21.49	6.11	5	63,738
VIP study, in men, CHD deaths (4) [2]							
	1	1	1	1	2.75	16	12,996
	2	1.07	0.36	3.17	3.37	11	13,472
	3	1.27	0.25	6.42	4.26	11	12,942
IWHS study, in women, CHD deaths (4) [2]							
	1	1	1	1	3.65	69	58,800
	2	0.61	0.41	0.91	4.58	42	59,003
	3	0.78	0.53	1.14	5.28	54	58,865
	4	0.80	0.53	1.20	6.04	61	59,033
	5	0.83	0.53	1.31	7.31	68	58,919

IIHD study, in men, CHD deaths (4) [2]							
	1	1	1	1	3.59	34	15,890
	2	0.97	0.58	1.61	5.21	31	16,141
	3	0.93	0.55	1.58	6.42	32	16,071
	4	1.07	0.62	1.84	7.72	38	16,117
	5	0.71	0.37	1.36	9.52	30	16,255

[1] Updated published data
[2] Data from unpublished cohort studies
[3] Number of person not person-years
ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities Study; ATBC, Alpha-Tocopherol and Beta-Carotene Cancer Prevention; CHD, coronary heart disease; FMC, Finnish Mobile Clinic Health Study; HPFS, Health Professional s' Follow-up Study; IIHD, Israeli Ischemic Heart Disease Study; IWHS, Iowa Women's Health Study; LA, linoleic acid; NHS, Nurses' Health Study; VIP, Västerbotten Intervention Program; WHS, Women's Health Study.

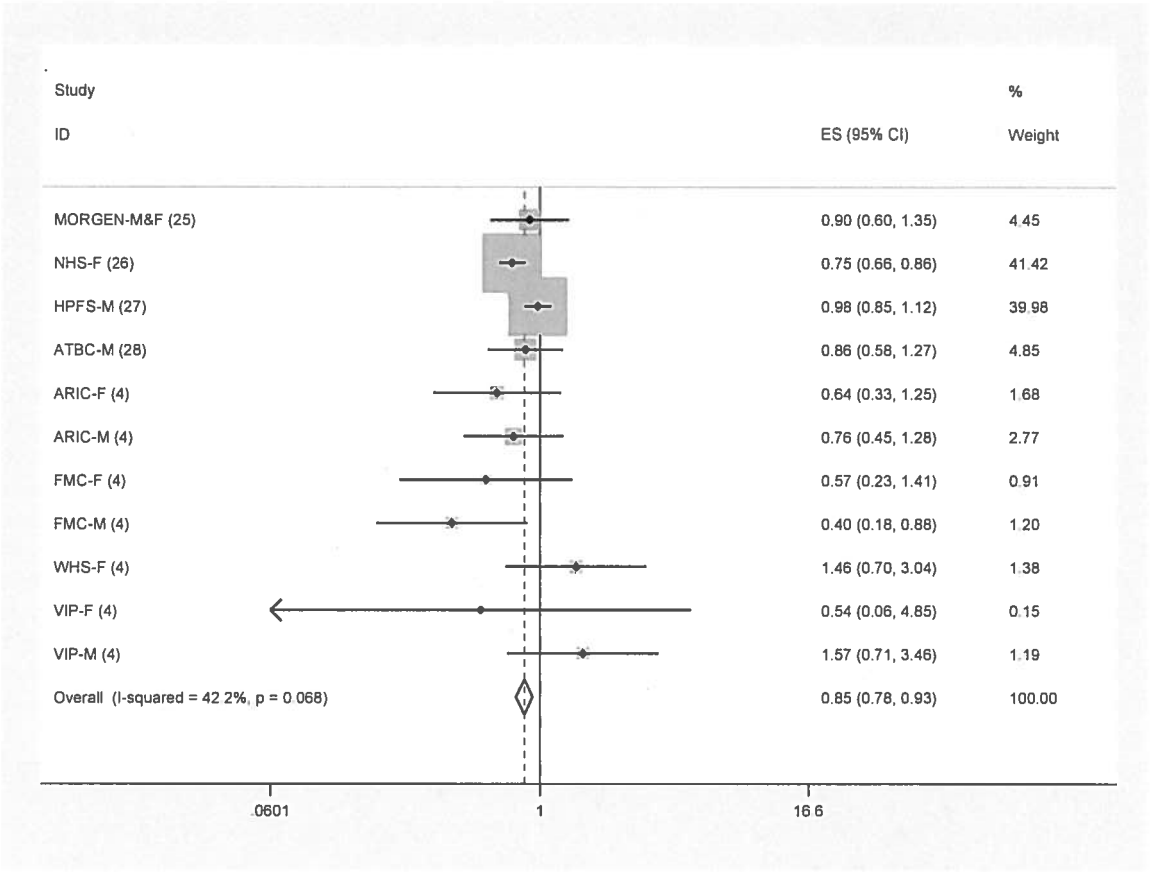


Figure S1. Substituting linoleic acid for carbohydrate and relative risk of total coronary heart disease events (highest category versus lowest category). The relative risks were pooled by using fixed effects meta-analysis.

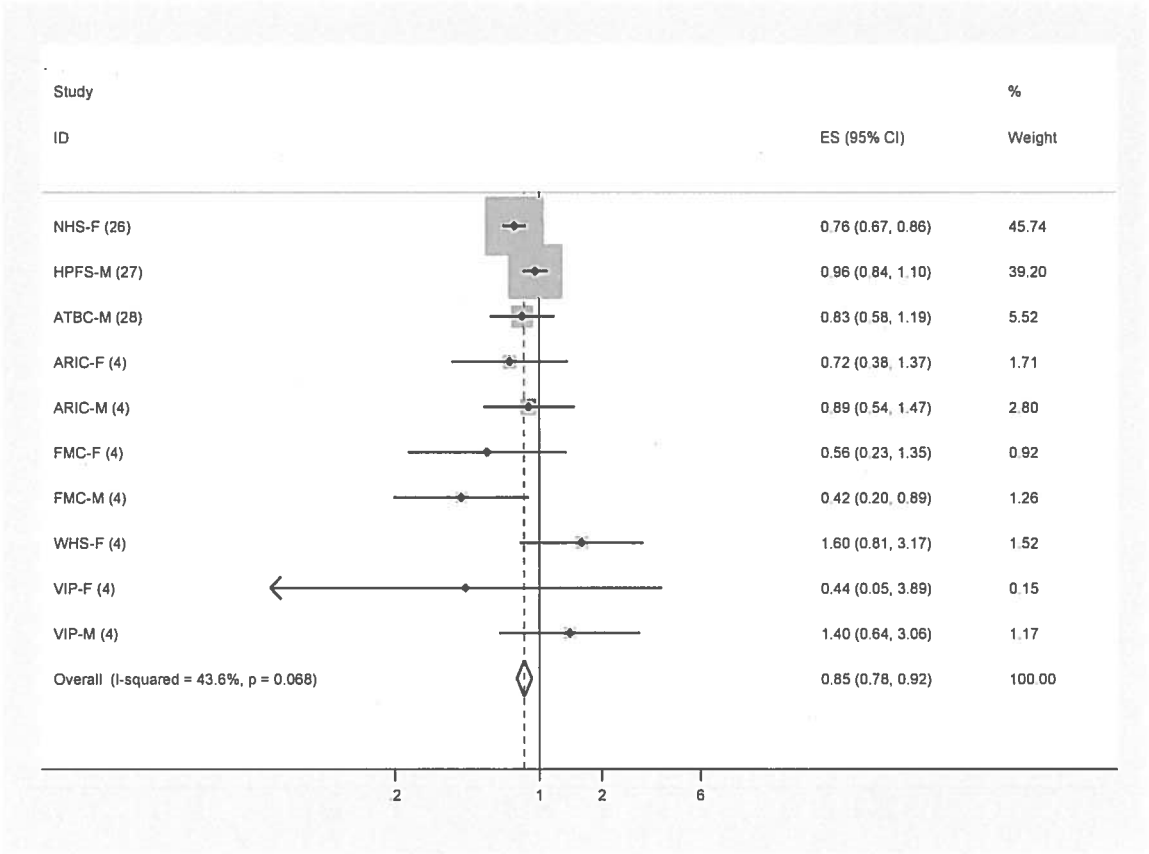


Figure S2. Substituting linoleic acid for saturated fat and relative risk of total coronary heart disease events (highest category versus lowest category). The relative risks were pooled by using fixed effects meta-analysis.

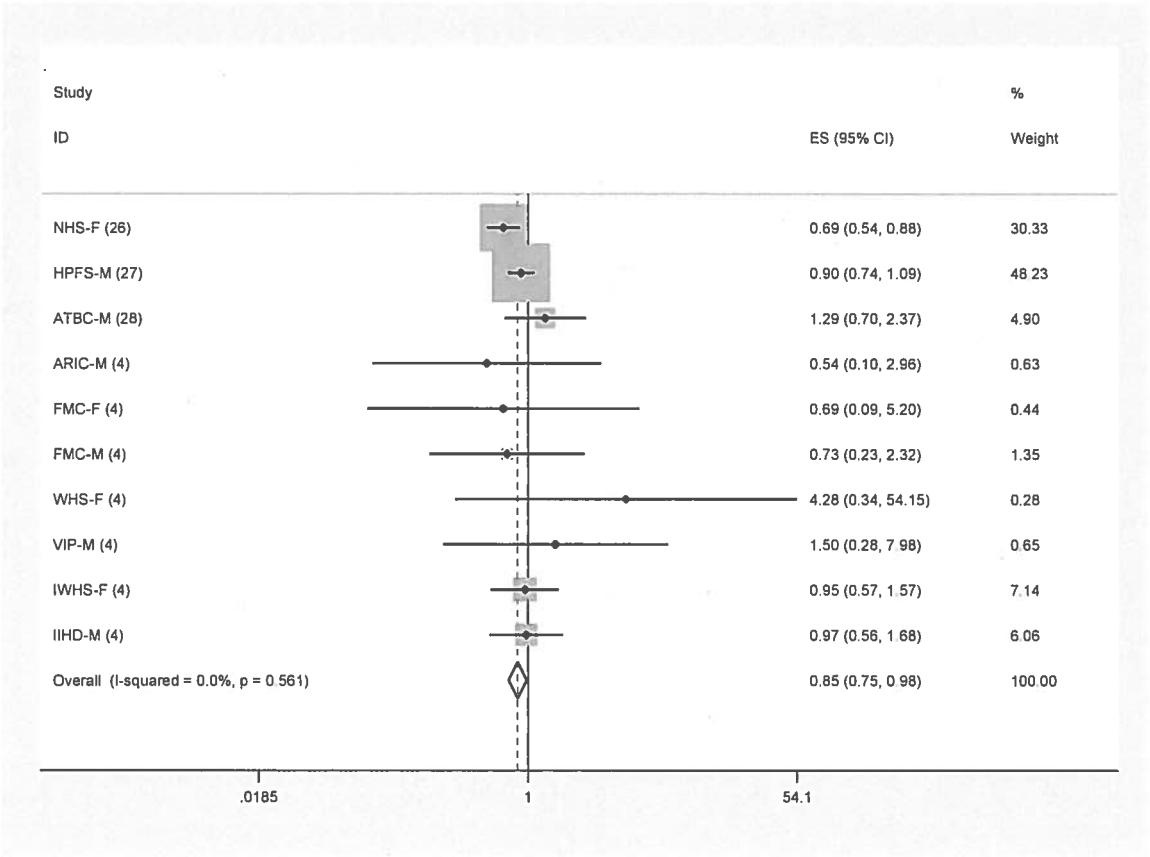


Figure S3. Substituting linoleic acid for carbohydrate and relative risk of coronary heart disease deaths (highest category versus lowest category). The relative risks were pooled by using fixed effects meta-analysis.

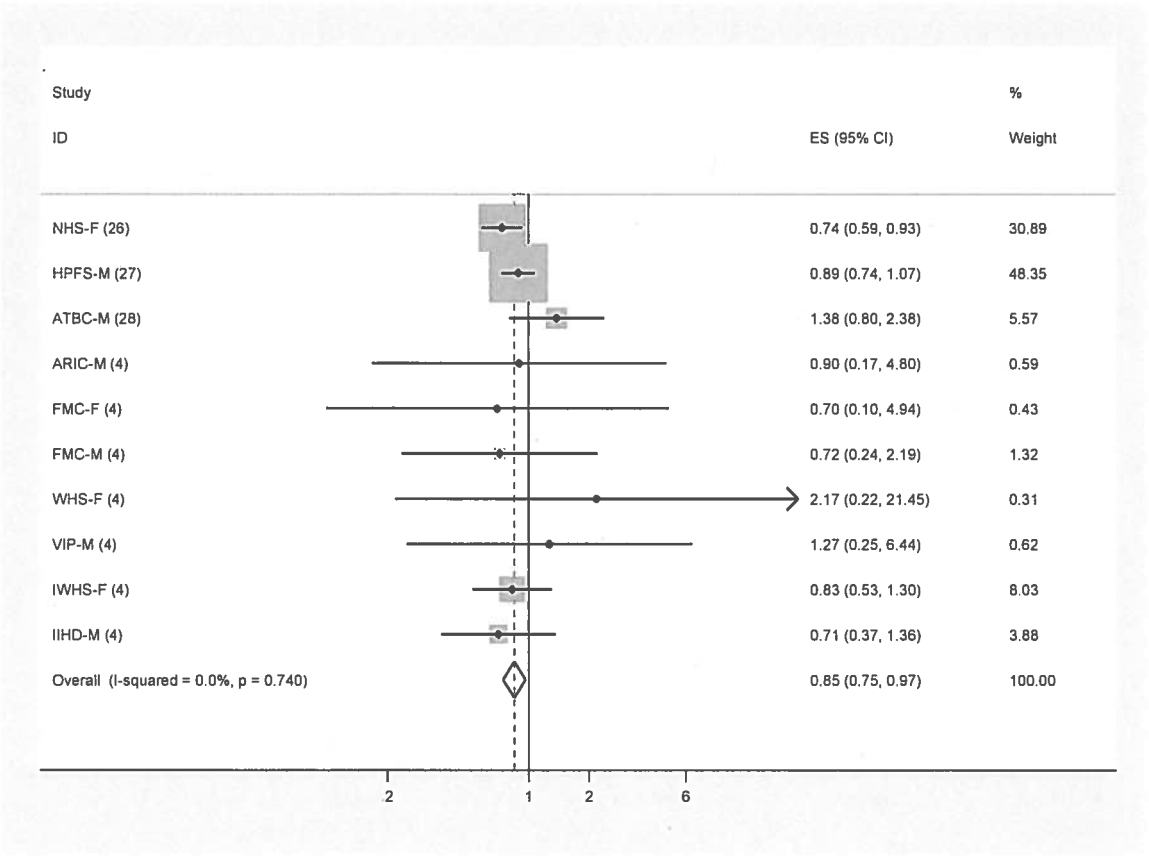


Figure S4. Substituting linoleic acid for saturated fat and relative risk of coronary heart disease deaths (highest category versus lowest category). The relative risks were pooled by using fixed effects meta-analysis.

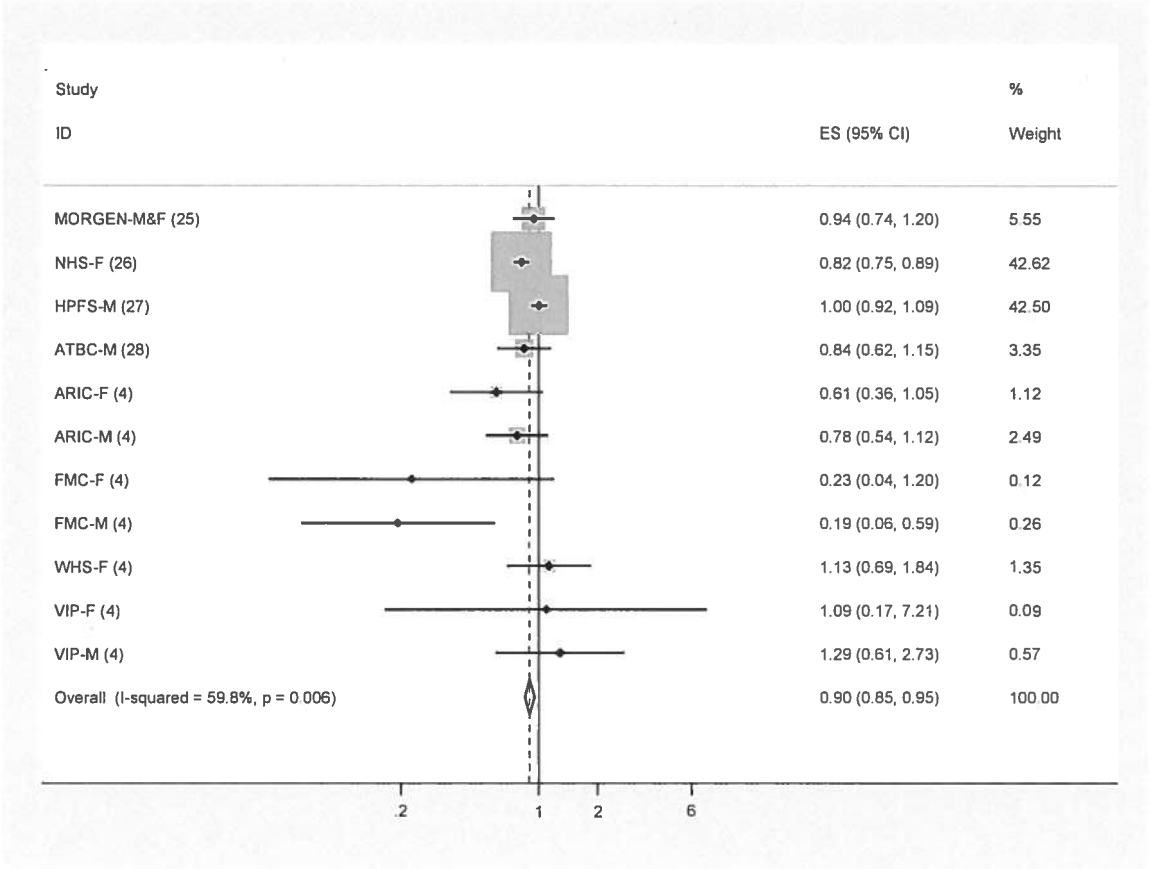


Figure S5. Two-stage dose-response meta-analysis of substituting each 5 E% of dietary intake from linoleic acid for 5 E% of dietary intake from carbohydrate and relative risk of total coronary heart disease events. The relative risks were pooled by using fixed effects meta-analysis.

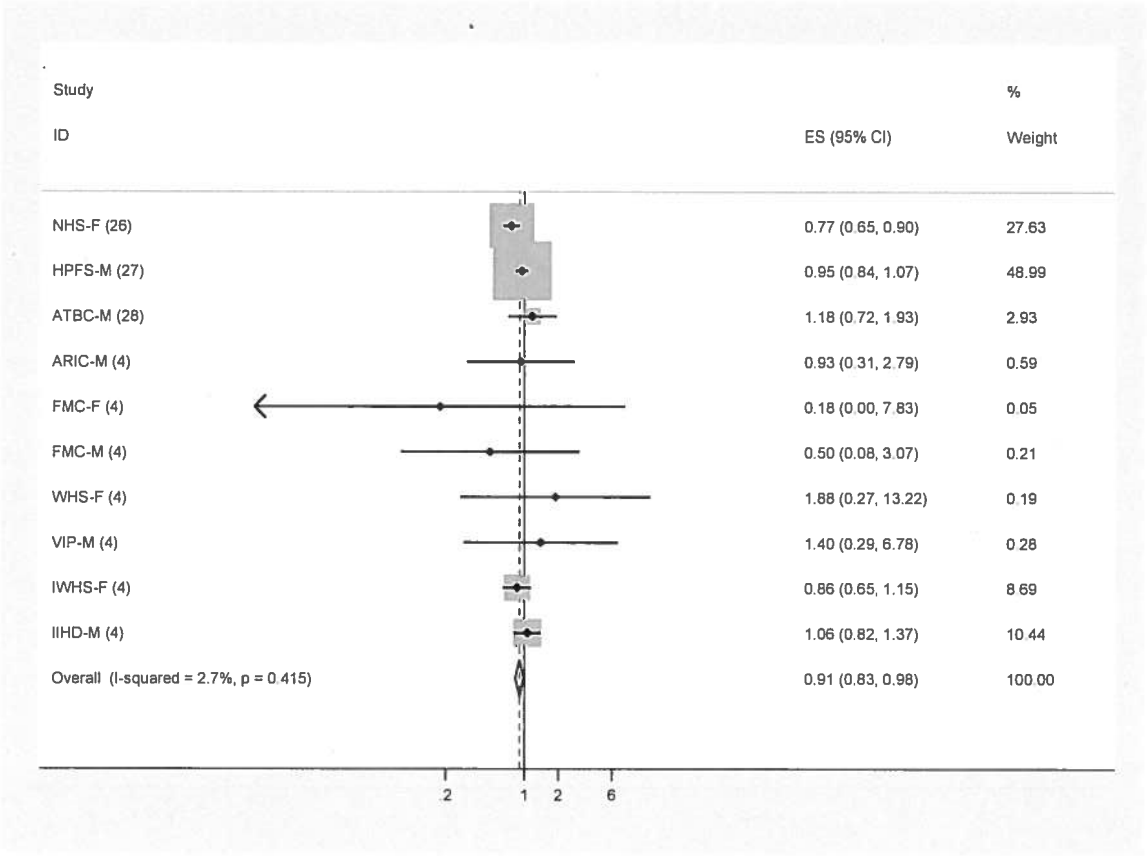


Figure S6. Two-stage dose-response meta-analysis of substituting each 5 E% of dietary intake from linoleic acid for 5 E% of dietary intake from carbohydrate and relative risk of coronary heart disease deaths. The relative risks were pooled by using fixed effects meta-analysis.

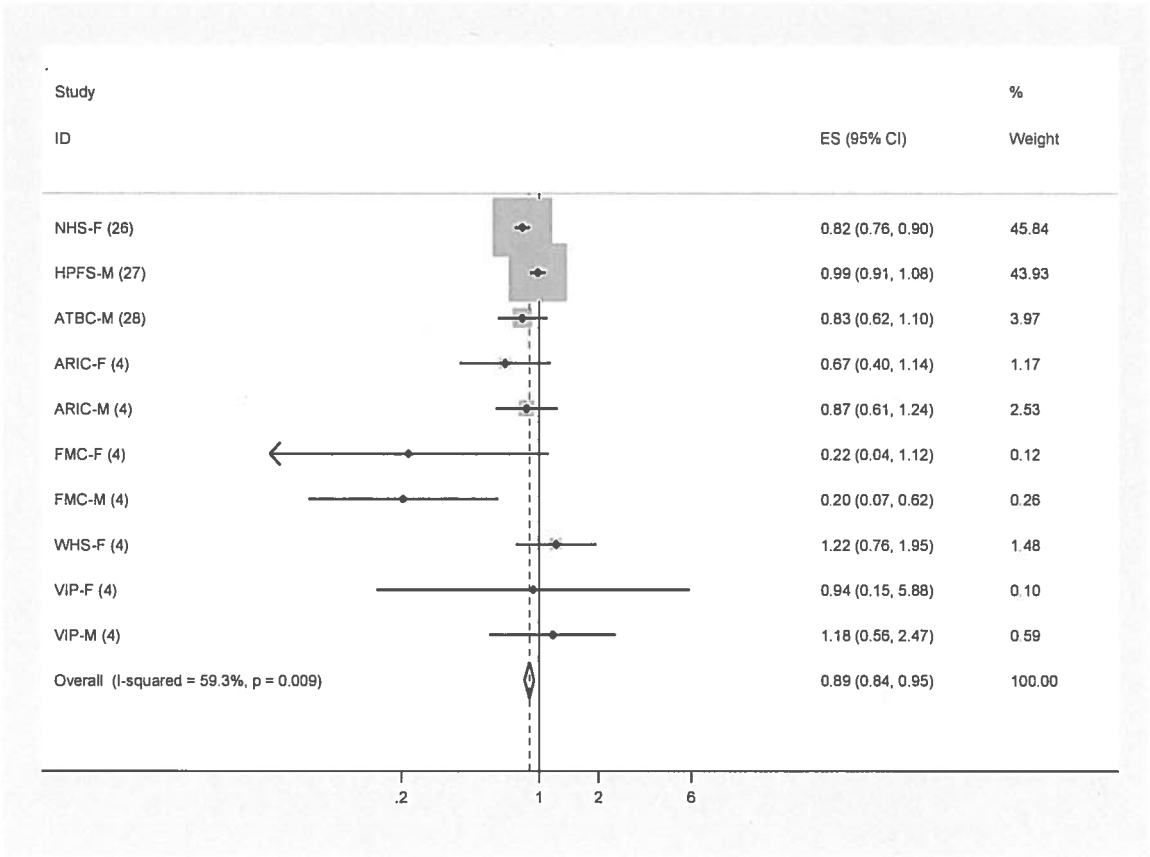


Figure S7. Two-stage dose-response meta-analysis of substituting each 5 E% of dietary intake from linoleic acid for 5 E% of dietary intake from saturated fat and relative risk of total coronary heart disease events. The relative risks were pooled by using fixed effects meta-analysis.

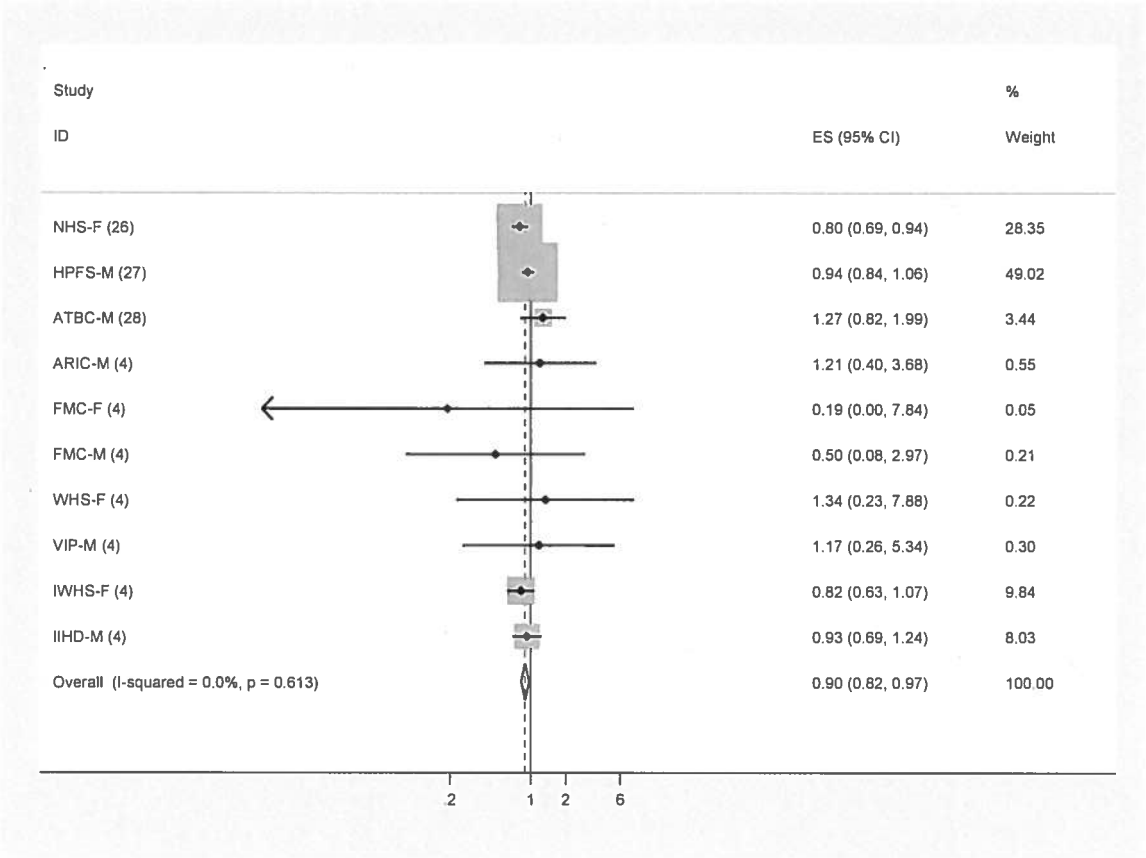


Figure S8. Two-stage dose-response meta-analysis of substituting each 5 E% of dietary intake from linoleic acid for 5 E% of dietary intake from saturated fat and relative risk of coronary heart disease deaths. The relative risks were pooled by using fixed effects meta-analysis.

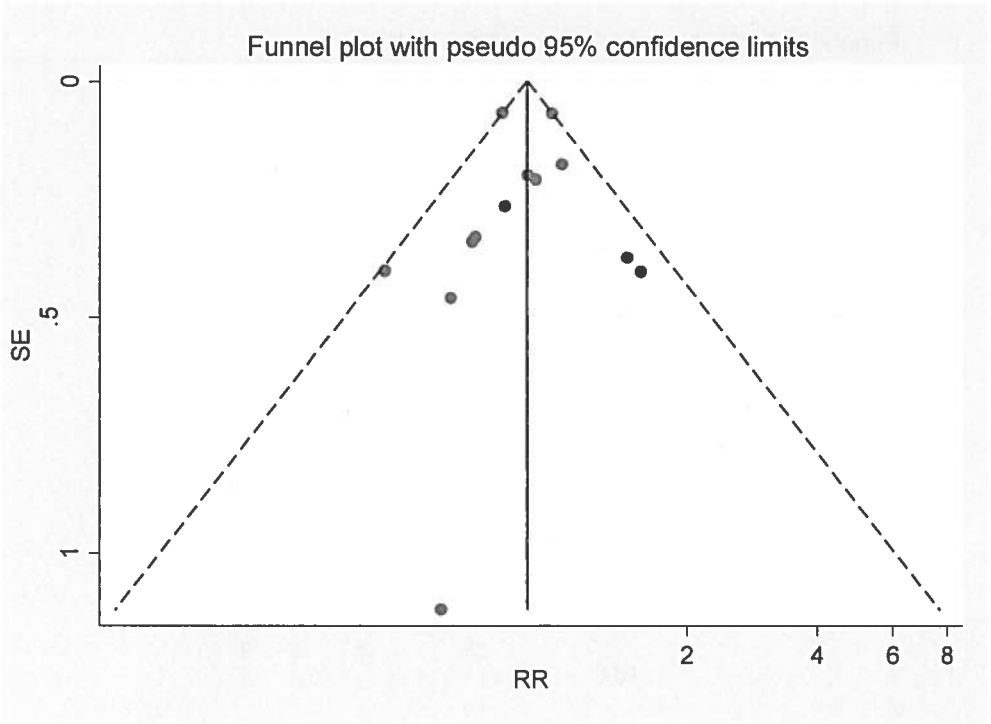


Figure S9. Funnel Plots for Detection of Publication Bias for dietary linoleic acid intake and risk of total coronary heart disease.

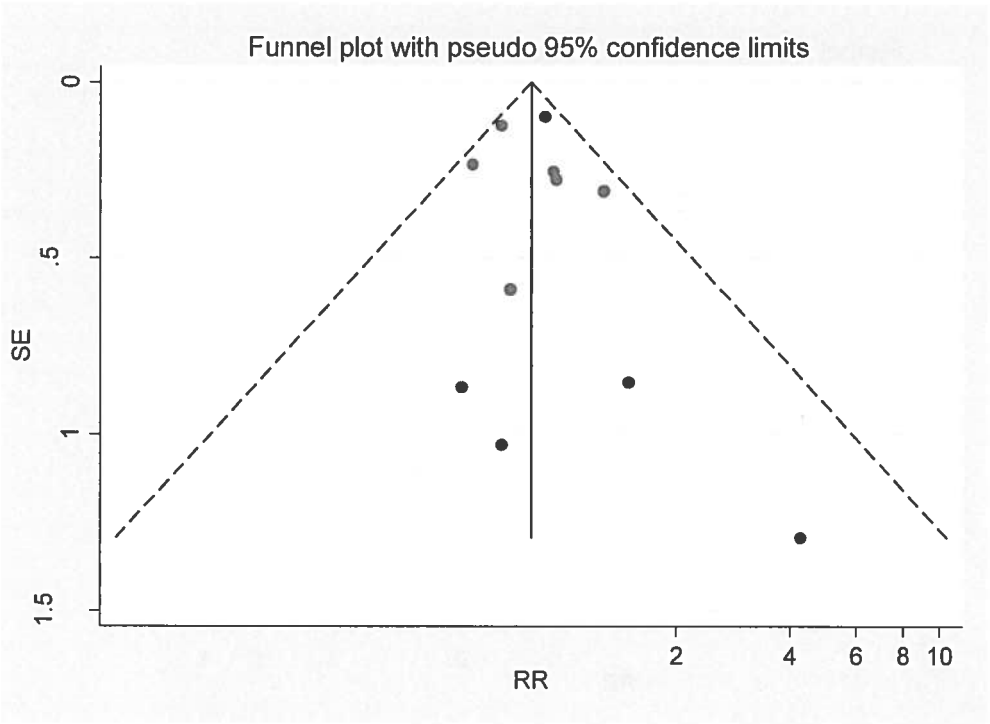


Figure S10. Funnel Plots for Detection of Publication Bias for dietary linoleic acid intake and risk of coronary heart disease deaths.

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011590

Circulating Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Total and Cause-Specific Mortality: The Cardiovascular Health Study

Running title: *Wu et al.; Circulating Omega-6 Fatty Acids and Mortality*

Jason HY Wu, PhD[1]; Rozenn N. Lemaitre, PhD, MPH[2]; Irena B. King, PhD[3]; Xiaoling Song, PhD[4]; Bruce M Psaty, MD, PhD[2,5,6]; David S. Siscovick, MD, MPH[7]; Dariush Mozaffarian, MD, DrPH[8]

[1]The George Institute for Global Health, Sydney Medical School, The University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia; [2]Cardiovascular Health Research Unit, Dept of Medicine, University of Washington, Seattle, WA; [3]Dept of Internal Medicine, University of New Mexico, Albuquerque, NM; [4]Public Health Sciences Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA; [5]Dept of Epidemiology and Health Service, University of Washington, Seattle, WA; [6]Group Health Research Institute, Group Health Cooperative, Seattle, WA; [7]New York Academy of Medicine, New York, NY; [8]Friedman School of Nutrition Science and Policy, Tufts University, Boston, MA

Address for Correspondence:
Jason Wu, PhD
The George Institute for Global Health, Sydney Medical School
The University of Sydney, Sydney, Level 10, King George V Building
83-117 Missenden Rd
Camperdown NSW 2050, Australia
Tel: +61-2-9993-4500
Fax: +61-2-9993-4501
E-mail: jwu1@georgeinstitute.org.au

Journal Subject Code: Etiology:[8] Epidemiology

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011590

Abstract

Background—While omega-6 polyunsaturated fatty acids(n-6 PUFA) have been recommended to reduce CHD, controversy remains about benefits vs. harms, including concerns over theorized pro-inflammatory effects of n-6 PUFA. We investigated associations of circulating n-6 PUFA including linoleic acid(LA, the major dietary PUFA), γ-linolenic acid(GLA), dihomo-γ-linolenic acid(DGLA), and arachidonic acid(AA),with total and cause-specific mortality in the Cardiovascular Health Study, a community-based US cohort.

Methods and Results—Among 2,792 participants(age≥65y) free of CVD at baseline, plasma phospholipid n-6 PUFAwere measured at baseline using standardized methods. All-cause and cause-specific mortality, and total incident CHD and stroke, were assessed and adjudicated centrally. Associations of PUFA with risk were assessed by Cox regression. During 34,291 person-years of follow-up(1992-2010), 1,994 deaths occurred(678 cardiovascular deaths), with 427 fatal and 418 nonfatal CHD, and 154 fatal and 399 nonfatal strokes. In multivariable models, higher LA was associated with lower total mortality, with extreme-quintile HR=0.87(*P*-trend=0.005). Lower death was largely attributable to CVD causes, especially nonarrhythmic CHD mortality(HR=0.51, 95%CI=0.32-0.82, *P*-trend=0.001). Circulating GLA, DGLA, and AA were not significantly associated with total or cause-specific mortality; e.g., for AA and CHD death, the extreme-quintile HR was 0.97 (95%CI=0.70-1.34, *P*-trend=0.87). Evaluated semi-parametrically, LA showed graded inverse associations with total mortality(*P*=0.005). There was little evidence that associations of n-6 PUFA with total mortality varied by age, sex, race, or plasma n-3 PUFA. Evaluating both n-6 and n-3 PUFA, lowest risk was evident with highest levels of both.

Conclusions—High circulating LA, but not other n-6 PUFA, was inversely associated with total and CHD mortality in older adults.

Key words: fatty acid, mortality, epidemiology, cardiovascular disease, biomarker

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011590

Current US dietary guidelines recommend higher intake of omega-6 polyunsaturated fatty acids (n-6 PUFA) to reduce the risk of coronary heart disease (CHD).[1, 2] However, the influence and potential dose-response relationship of n-6 PUFA on health remain contentious. Whereas clinical studies support blood cholesterol benefits of linoleic acid (LA), the predominant dietary n-6 PUFA;[3] and higher dietary PUFA (predominantly LA) is associated with lower CHD risk in prospective cohort studies;[4] not all cohort studies observed benefits,[5] and older, randomized trials utilizing LA-rich vegetable oils did not consistently reduce risk of CHD.[5, 6] As LA is endogenously converted to arachidonic acid (AA, **Supplement Figure 1**), concern has also been raised over theoretical pro-inflammatory and pro-thrombotic effects of AA metabolites.[7, 8] Due to their shared metabolic pathways, another hypothesized potential for harm is competition of LA with n-3 PUFA, and therefore interference with potential cardiovascular benefits of n-3 PUFA.[8] Thus, while in 2009 the American Heart Association released a scientific advisory recommending health benefits of dietary LA,[2] other academic papers, books, and media reports have recommended that LA consumption be substantially lowered for maximum health benefits.[8-12] Because LA is the major dietary PUFA from vegetable oils, its impact on health is of public health importance, and additional studies are needed to improve the scientific basis for dietary recommendations. In addition, the impact of other n-6 PUFA on health, including γ-linolenic acid (GLA), dihomo-γ-linoleinc acid (DGLA), and AA, remains poorly established.

Most prior studies have evaluated potential cardiovascular effects of n-6 PUFA, and much less is known on potential noncardiovascular outcomes such as cancer.[13] Meta-analysis of older, largely single-blind randomized trials of LA-rich vegetable oils did not detect an effect on total mortality,[14] raising concern for potentially opposing effects on different endpoints. However, most of these trials were conducted in subjects with a history of CHD, and the findings

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011590

may not be generalizable to primary prevention. Very few prospective cohort studies have assessed the association of n-6 PUFA with total mortality in more general populations. Data are lacking in older individuals, in whom risk is greatest and few interventions can effectively reduce total mortality. In addition, most prior studies have investigated self-reported n-6 PUFA consumption, which may be limited by recall bias and measurement error and also poorly estimates potential effects of GLA, DGLA, and AA, which may differ in their biologic functions.[15]

To address these gaps in knowledge, we prospectively designed and assessed the association of circulating n-6 PUFA biomarkers with total and cause-specific mortality in the Cardiovascular Health Study (CHS), a community-based cohort of older US adults. Circulating LA are objective biomarkers of LA intake.[16] Conversely, circulating level of the other n-6 PUFA tend to show weaker associations with their dietary intake, which suggest endogenous metabolism may play more dominant roles in determining exposure to these fatty acids.[16] Because the predominant hypothesized pathway of harm for n-6 PUFA is competition with n-3 PUFA,[8] we also assessed whether associations of n-6 PUFA varied in relation to n-3 PUFA levels, and assessed their separate and joint relationships with mortality.

Methods

Design and Population

The Cardiovascular Health Study (CHS) is a multicenter, community-based prospective cohort of older US adults.[17] In 1989-1990, 5201 noninstitutionalized older adults (≥65 years) from 4 communities were randomly recruited and enrolled from Medicare eligibility lists. An additional 687 African American participants were similarly selected and enrolled in 1992-1993.

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011590

Participants attended annual in-clinic evaluations carried out by trained personnel using standardized protocols.[17-20] The institutional review committee from each center approved the study, and all participants gave written informed consent.

Study Measures

Plasma phospholipid fatty acids were measured in 3941 study participants with available blood samples collected and stored from the 1992–1993 study visit, which we considered the baseline for this analysis. After exclusion of 1149 participants with prevalent CVD at the time of blood sampling, 2792 participants were included in the present analysis. Additional details of cohort sampling and fatty acid measurements have been published,[21] and are described in the Online Data Supplements. Our primary exposures were the individual n-6 PUFA levels, including LA, GLA, DGLA, and AA. We also measured plasma phospholipid long chain n-3 PUFA including eicosapentaenoic acid (EPA), docosapentaenoic acid (DPA), and docosahexaenoic acid (DHA). Other demographic and clinical risk factors were assessed using standardized protocols at baseline (Online Data Supplements).

Ascertainment of End Points

CHS participants were followed up by means of annual study clinic visits with interim 6-month telephone contact through to 2000, and biannual telephone contacts thereafter. Vital status follow-up was 100% complete; less than 1% of all person-time was otherwise missing and censored early. Based on available data from interviews; next of kin; death certificates; and medical records (including diagnostic tests and consultations), a centralized events committee assessed and adjudicated all-cause and cause-specific mortality, fatal or nonfatal CHD and stroke, and arrhythmic CHD deaths. Methods for follow-up; confirmation; and classification of deaths, CHD, and stroke have been described.[22-24] Cardiovascular disease mortality was defined

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011590

as deaths due to CHD, stroke, other atherosclerotic disease, and other CVD. Non-CVD mortality included deaths due to cancer, infection, dementia, pulmonary diseases, fractures or trauma, and other causes.

Statistical Analysis

Fatty acid levels, expressed as percent of total fatty acids were evaluated in quintiles as indicator variables, and also continuously according to each unit of measurement. To assess linear trends, quintiles were assessed as continuous variables after assigning the participants the median value in each quintile. Potential non-linear associations were assessed semi-parametrically using restricted cubic splines.

Cox proportional-hazards model were used to estimate hazard ratios (HRs), with time-at-risk until first event, other deaths in cause-specific mortality analyses, or the latest adjudicated date of follow-up. Covariates were selected on biologic interest, well-established relations with mortality risk in older adults, or associations with exposures in the final dataset. Further adjustments were also made for fasting HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, fibrinogen and C-reactive protein to investigate if n-6 PUFA could be associated with mortality risk via these potential confounders or mediators. The proportional hazards assumption was not violated on the basis of Schoenfeld residuals. Missing covariates were imputed (<2% for most factors, up to 9.7% for dietary factors) by best-subset-regression using demographic/risk variables. Results were similar when subjects with missing values were excluded.

We evaluated the separate and joint effects of LA and n-3 PUFA using jointly stratified analyses. In exploratory analyses, we also assessed effect modification of n-6 PUFA with total mortality using stratified analyses for several subgroups including age (<median, ≥median), gender (men, women), race (white, African Americans), and plasma n-3 PUFA (<median,

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

≥median), The significance of potential effect modification was tested using the Wald test for a multiplicative interaction term (cross product of the fatty acid exposure and the stratification variable), with a Bonferroni-corrected α-level of 0.003 (4 fatty acids x 4 interactions = 16 exploratory comparisons). Given potential for exposure misclassification of fatty acid levels with increasing duration of follow-up, we also performed sensitivity analyses with censoring at the mid-point(9 years) of follow-up, and excluding deaths within the first 2 years to minimize effects of unrecognized subclinical disease on n-6 PUFA levels. All analyses were conducted using Stata (release 12.0, Stata Corp, College Station, Texas), and significance defined as two-tailed-alpha=0.05.

Results

At baseline, the mean age of study participants was 74 years, the majority of whom were women (64%). LA was the most abundant n-6 PUFA (mean±SD, 19.7±2.5% of total plasma phospholipid fatty acid), followed by AA (11.1±2.0%), DGLA (3.1±0.7%), and GLA (0.09±0.05%). Correlations between the individual n-6 PUFA and are shown in **Supplement Table 1**. LA was inversely correlated with all other n-6 PUFA, in particular with AA (r=-0.65). Intercorrelations between AA, DGLA, and GLA were more modest (r=-0.33 to 0.36). In unadjusted cross-sectional analysis, the individual n-6 PUFA showed different patterns of associations with demographic, clinical, and dietary factors (**Supplement Table 2**). For example, LA was associated with older age, male gender and Caucasian ethnicity, and lower prevalence of type 2 diabetes; while AA showed opposite directions of association with these factors.

To investigate how dietary n-6 PUFA consumption might be associated with their plasma phospholipid levels, we used semiparametric restricted cubic spline analysis to assess the

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

association of estimated dietary LA and AA intake with their circulating concentrations (**Figure 1**). The association between dietary circulating LA concentration was nonlinear ($P<0.001$). Circulating LA showed the greatest dose-response association with intake of LA up to ~8% of total daily energy; with relatively smaller increases at intakes>8%. In contrast, as previously reported by others,[16, 25] dietary consumption of AA did not appear to be associated with its circulating levels across the range of intake observed in this study ($P=0.24$), with little evidence for non-linearity ($P=0.40$). Estimated dietary consumption data for GLA and DGLA were not available to evaluate potential dose-responses with circulating levels. Estimated dietary LA showed statistically significant but very weak inverse associations with circulating DGLA (per 1SD higher LA; β=-0.04, 95%CI=-0.04, -0.01, $p=0.003$) and AA (per 1SD higher LA; β=-0.1, 95%CI= -0.17, -0.04, $p=0.003$), and was not associated with GLA.

During 34,291 years of follow-up, 1,994 deaths occurred (incidence rate:5.8 per 100 person-years). After adjustment for demographic, lifestyle, cardiovascular, and dietary risk factors, circulating LA was inversely associated with total mortality, with 13% lower risk (HR=0.87; 95% CI=0.74-1.02; *P* for trend=0.005) among participants in the highest compared to the lowest quintile (**Table 1**). None of the other n-6 PUFA were significantly associated with total mortality. For example, participants in the highest compared to the lowest quintile of AA had a HR (95% CI)=0.87(0.75-1.01) for death (*P* for trend=0.25). Evaluated continuously, each 1SD higher LA was associated with 7% lower total mortality (HR=0.93; 95% CI,0.88-0.98); none of the other n-6 PUFA were significantly associated with total mortality ($P>0.17$ for each). Further adjustment for potential confounders or intermediate risk factors including LDL-C, HDL-C, triglycerides, C-reactive protein, and fibrinogen slightly attenuated the inverse associations of LA with total mortality (HR for top vs. bottom quintile=0.89; 95% CI, 0.76-1.04;

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011590

P for trend=0.01). Additional adjustment for use of lipid medication, aspirin use, and consumption of fruits, vegetables, dietary fiber, and red meat did not materially alter the results (data not shown). Restricted cubic spline analysis suggested relatively linear inverse associations of LA with total mortality (*P* for overall association=0.005, **Figure 2**). There was similarly little evidence for non-linear associations of AA, GLA, or DGLA with total mortality (P non-linearity≥0.21 each).

When cause-specific mortality was evaluated, LA was associated with lower CVD mortality (**Table 2**), with 22% lower risk in the top vs. bottom quintile (HR=0.78; 95% CI, 0.60, 1.01; *P* for trend=0.02). Among CVD subtypes, LA most strongly associated with non-arrhythmic CHD mortality, with 49% lower risk across quintiles (*P* for trend=0.001). Conversely, LA was not associated with arrhythmic CHD mortality (top vs. bottom quintile, HR=1.22; 95% CI, 0.76, 1.95; *P* for trend=0.44). There was no evidence that circulating GLA, DGLA or AA were associated with CVD mortality.

n-6 PUFA levels were generally unassociated with non-CVD causes of death, except for inverse associations of LA with respiratory death (top vs. bottom quintile, HR=0.42; 95% CI, 0.20, 0.87; *P* for trend=0.008), and of AA with death due to dementia (top vs. bottom quintile, HR=0.66; 95% CI, 0.45, 0.95; *P* for trend=0.05) (**Supplement Table 3**).

The associations of plasma phospholipid n-6 PUFA with mortality were similar with censoring at the mid-point of follow-up post-blood draw, or excluding deaths within the first 2 years after study baseline (data not shown). The association of each n-6 PUFA biomarker with total mortality was not significantly different by age, gender, race or plasma n-3 PUFA (Bonferroni corrected $P > 0.003$ for each). When subjects were stratified based on their joint LA and n-3 PUFA concentrations, those with the highest circulating levels of both LA and n-3

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011590

PUFA had 54% lower risk of total mortality (HR=0.46; 95% CI, 0.30-0.69) relative to those with lowest levels of both (**Figure 3**). Similarly, LA and n-3 PUFA biomarkers were each independently associated with lower risk of CVD death (**Supplement Figure 2**), and those with the highest circulating concentrations of both LA and n-3 PUFA had 64% lower risk of CVD mortality (HR=0.36; 95% CI, 0.17-0.74).

Discussion

In this prospective cohort study of older US adults, higher circulating LA was associated with lower total mortality. The inverse association appeared relatively linear, with each 1SD increase in LA associated with ~7% lower risk. Among causes of mortality, LA demonstrated stronger inverse association with CVD death, in particular non-arrhythmic CHD death and CHF death, with ~50% lower risk across quintiles. Other n-6 PUFA including GLA, DGLA, and AA, were not significantly associated with total or CVD-specific mortality.

Health effects of LA remain strongly debated, resulting in uncertainties for setting dietary recommendations, and even concerns that current levels of intake could lead to harm. For example, while US guideline target at least 5-10% of energy from LA, the French Food Safety Agency in 2010 recommended limiting LA to <4% of total energy to avoid potential harm.[26] Our results utilizing objective circulating biomarkers suggest that higher plasma phospholipid LA are associated with lower risk of total and CVD mortality in generally healthy older adults, without evidence for increased risk. These findings are supported by metabolic studies and animal experiments demonstrating physiologic benefits of LA, including lowering of LDL-C; raising of HDL-C; reductions in triglycerides, post-prandial lipemia, systemic inflammation, and liver fat accumulation; and improved glucose homeostasis.[27-29] In the present analysis, the inverse

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011590

association of circulating LA with total mortality was slightly attenuated following adjustment for lipid and inflammatory biomarkers, suggesting these factors may partly mediate the association. The strong inverse association of LA with non-arrhythmic CHD mortality, including CHF death, is another novel and striking finding. In animal models of congestive heart failure, higher dietary LA protects against development of cardiac hypertrophy and systolic dysfunction, and improves total mortality.[30, 31] Interestingly, whereas circulating n-3 PUFA was strongly associated with lower risk of arrhythmic CHD mortality in the CHS, [21] LA was not associated with this outcome. In animal-experimental and in vitro studies, n-3 PUFA directly reduce myocyte excitability and susceptibility to triggered arrhythmia, possibly via altered function of membrane ion channels.[32] In such experimental systems LA has been observed to possess much less potent effects than n-3 PUFA, [33, 34] which may partly account for the lack of association with arrhythmic CHD death. Overall, our results are consistent with cardiac benefits of LA, support present dietary recommendations for intake of LA-rich vegetable oils, and provide little evidence for theorized harms. Our findings also highlight the need for additional mechanistic studies to elucidate physiologic actions of LA including potential benefits for heart failure and respiratory conditions.

The clear association between estimated dietary and plasma phospholipid LA confirms the role of the latter as a biomarker of consumption. However, our data indicated a non-linear relationship, with greatest dose-response up to ~8% energy from LA, with relatively smaller increases in circulating LA thereafter. Nonlinear associations between dietary consumption and circulating biomarker concentrations have also been observed for n-3 PUFA[21] and micronutrients [35, 36], consistent with relative saturation of carrying capacity or endogenous regulation to prevent excess accumulation. Overall, our findings suggest that targeting at least ~8-10% of energy from

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

LA – rather than up to 10% of energy from LA as currently recommended by the US dietary guidelines[1, 2] – may be associated with a lower risk of mortality.

Concern for harm of n-6 PUFA most often relates to theorized competition with n-3 PUFA, which may have important health benefits.[37] n-3 and n-6 PUFA do share common enzymatic pathways that regulate their conversion to downstream bioactive metabolites, raising concerns for displacement of beneficial n-3 PUFA metabolites by LA.[8, 9, 12] However, our findings provide no evidence for interaction between LA and n-3 PUFA for risk of mortality in older adults; and indeed support independent benefits of each for total and CVD mortality, with lowest mortality risk among people having highest biomarker levels of each. These findings utilizing objective biomarkers and evaluating total mortality are consistent with prior studies evaluating estimated dietary intakes and risk of CHD and inflammatory biomarkers.[38, 39]

Potential pro-inflammatory effects of dietary n-6 PUFA, and of AA in particular, are an additional putative danger for health.[7, 8] Our results do not support harmful associations of circulating AA with total or cause-specific mortality in older adults. These findings are consistent with short-term randomized trials in which dietary supplementation with LA and AA had no appreciable effects on inflammatory markers, platelet function, and immune activation.[40-43]. Importantly, consistent with prior reports,[16, 25] our findings also demonstrate lack of relationship between dietary consumption and phospolipid levels of AA. This indicates that tissue levels of AA is highly regulated endogenously. In animal experiments, GLA and DGLA modulate lipid metabolism, vasodilation, and inflammation.[44] AA is also converted to a range of active metabolites, including potent resolvers of inflammation such as lipoxins and epoxy fatty acids (EETs).[45, 46] However, our findings do not support substantial influence of circulating AA, GLA, or DGLA on total mortality in older adults. The inverse association of AA and death from

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011590

dementia deserves further investigation as prior observational studies provide mixed evidence for associations of AA with dementia and cognitive function.[47-49]

In two prior prospective cohorts in Finland and Sweden, circulating LA was inversely associated with total mortality among middle-aged males, with reported relative risks of 0.66 (top vs. bottom tertile, 95% CI: 0.43-0.97),[50] and 0.87 (per 1SD higher LA, 95% CI, 0.81, 0.93).[51] One of these studies also reported no significant associations of serum GLA, DGLA, or AA with total mortality.[51] Our findings build upon and substantially extend these prior results by including both men and women, evaluating phospholipids which are more closely correlated with membrane and tissue levels, assessing older adults in whom the risk of mortality is greatest, and evaluating cause-specific deaths and incident total (fatal+nonfatal) CVD events in addition to total mortality. Our investigation also had substantially larger number of deaths (1,994 vs. 1,237 in both prior studies combined), increasing statistical power. We additionally evaluated joint associations of circulating n-3 and n-6 PUFA levels, providing evidence for independent benefits of each. The consistency of beneficial associations for LA and mortality across these distinct populations with different ages, dietary habits, medical history, and lifestyle practices suggest that residual confounding is unlikely to entirely explain our observations.

Our study has several strengths. Measurement of objective biomarkers allowed investigation of individual n-6 PUFA while also avoiding potential errors and biases associated with self-reported dietary consumption. The investigation focused on older adults, for whom mortality risk is greatest. The prospective cohort design minimized selection and recall bias. Low loss to follow-up and central application of validated methods to determine mortality and incident CVD events reduced the possibility of missed or misclassified outcomes. Large number of incident events provided statistical power. Detailed and standardized assessment of

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

demographic, clinical, and lifestyle variables reduced the influence of confounding. Recruitment of men and women from multiple communities across the US increased generalizability.

Potential limitations should be considered. n-6 PUFA biomarkers were measured once at baseline, and expected variation in circulating levels over time would cause misclassification over follow-up, causing underestimation of true associations. The 13-year within person correlation for circulating n-6 PUFAs were comparable to such correlations for other major CVD risk factors such as blood pressure.[52] These data suggest the single baseline fatty acid measurement provides an adequate, but not perfect approach to estimate long term n-6 PUFA concentrations. Residual confounding due to imprecisely measured or unmeasured factors cannot be excluded. The association with specific CVD outcomes should be regarded as descriptive because a competing risk model was not used. Our cohort consisted of older men and women, and results may not be generalizable to younger populations.

In summary, our findings suggest that circulating levels of LA, the major dietary n-6 PUFA, is related to lower total mortality and especially subtypes of CVD mortality in older adults. Other circulating n-6 PUFA, including AA, were not significantly associated with total or CVD mortality.

Acknowledgments: The authors thank all CHS participants, CHS investigators, and institutions (see www.chs-nhlbi.org). Author Contributions: *Study concept and design:* Wu, Mozaffarian, *Acquisition of data:* Psaty, Siscovick, Mozaffarian, King, Song. *Analysis and interpretation of data:* Wu, Lemaitre, King, Song, Psaty, Siscovick, Mozaffarian. *Drafting of the manuscript:* Wu. *Critical revision of the manuscript for important intellectual content:* Wu, Lemaitre, King, Song, Psaty, Siscovick, Mozaffarian. *Final approval of the manuscript:* Wu, Lemaitre, King, Song, Psaty, Siscovick, Mozaffarian. *Statistical analysis:* Wu. *Obtained funding:* Lemaitre, King, Psaty, Siscovick, Mozaffarian. *Administrative, technical, or material support:* Song.

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011590

Funding Sources: The research reported in this article was supported by The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) with co-funding from the National Institutes of Health Office of Dietary Supplements (R01 HL 085710-01). A subset of additional fatty acid measurements were supported by a Searle Scholar Award (to DM). CHS was supported by contracts HHSN268201200036C, HHSN268200800007C, N01 HC55222, N01HC85079, N01HC85080, N01HC85081, N01HC85082, N01HC85083, N01HC85086, and grant HL080295 from the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), with additional contribution from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Additional support was provided by AG023629 from the National Institute on Aging (NIA). A full list of principal CHS investigators and institutions can be found at CHS-NHLBI.org.

Conflict of Interest Disclosures: Dr. Mozaffarian reports ad hoc travel reimbursement or honoraria from Bunge, Pollock Institute, Quaker Oats, and Life Sciences Research Organization; ad hoc consulting fees from McKinsey Health Systems Institute, Foodminds, Nutrition Impact, Amarin, Omthera, and Winston and Strawn LLP; membership, Unilever North America Scientific Advisory Board; royalties from UpToDate; and research grants from GlaxoSmithKline, Sigma Tau, Pronova, the Gates Foundation, the Sackler Institute of Nutrition, and the National Institutes of Health. The other authors report no conflicts.

References:

1. US Department of Agriculture, US Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans. 7th ed. Washington DC: UC Government Printing Office, 2010.

2. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2009;119:902-907.

3. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1146-1155.

4. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Balter K, Fraser GE, Goldbourt U, Hallmans G, Knekt P, Liu S, Pietinen P, Spiegelman D, Stevens J, Virtamo J, Willett WC,

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Ascherio A. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1425-1432.

5. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, Franco OH, Butterworth AS, Forouhi NG, Thompson SG, Khaw K, Mozaffarian D, Danesh J, Di Angelantonio E. Association of Dietary, Circulating, and Supplement Fatty Acids With Coronary Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160:398-406.

6. Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, Majchrzak-Hong SF, Faurot KR, Suchindran CM, Ringel A, Davis JM, Hibbeln JR. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:e8707.

7. Calder PC. Dietary arachidonic acid: harmful, harmless or helpful? *Br J Nutr*. 2007;98:451-453.

8. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008;233:674-688.

9. Ramsden CE, Hibbeln JR, Lands WE. Letter to the Editor re: Linoleic acid and coronary heart disease. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids (2008), by W.S. Harris. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;80:77.

10. Huffington Post. Have We Been Misled? What You Should Know About Dietary Fats. http://www.huffingtonpost.com/leonard-smith/omega-6-omega-3_b_2971859.html Accessed March 5th, 2014. Huffington Post.

11. Time Magazine.Omega-6 Fats Linked to Increased Risk of Heart Disease. http://healthland.time.com/2013/02/06/omega-6-fats-linked-to-increased-risk-of-heart-disease/ Accessed March, 5th 2014. .

12. Allport S. *The Queen of Fats. Why Omega-3s Were Removed from the Western Diet and What We Can Do to Replace Them.*: University of California Press; 2008.

13. Azrad M, Turgeon C, Demark-Wahnefried W. Current Evidence Linking Polyunsaturated Fatty Acids with Cancer Risk and Progression. *Front Oncol*. 2013;3:224.

14. Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak SF, Davis JM. n-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2010;104:1586-1600.

15. Arab L. Biomarkers of fat and fatty acid intake. *J Nutr*. 2003;133 Suppl 3:925S-32S.

16. Huang X, Sjogren P, Cederholm T, Arnlov J, Lindholm B, Riserus U, Carrero JJ. Serum and adipose tissue fatty acid composition as biomarkers of habitual dietary fat intake in elderly men with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:128-136.

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

17. Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA, Kuller LH, Manolio TA, Mittelmark MB, Newman A. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol.* 1991;1:263-276.

18. Tell GS, Fried LP, Hermanson B, Manolio TA, Newman AB, Borhani NO. Recruitment of adults 65 years and older as participants in the Cardiovascular Health Study. *Ann Epidemiol.* 1993;3:358-366.

19. Cushman M, Cornell ES, Howard PR, Bovill EG, Tracy RP. Laboratory methods and quality assurance in the Cardiovascular Health Study. *Clin Chem.* 1995;41:264-270.

20. Psaty BM, Kuller LH, Bild D, Burke GL, Kittner SJ, Mittelmark M, Price TR, Rautaharju PM, Robbins J. Methods of assessing prevalent cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study. *Ann Epidemiol.* 1995;5:270-277.

21. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Huang H, Sacks FM, Rimm EB, Wang M, Siscovick DS. Plasma Phospholipid Long-Chain omega-3 Fatty Acids and Total and Cause-Specific Mortality in Older Adults: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2013;158:515-525.

22. Ives DG, Fitzpatrick AL, Bild DE, Psaty BM, Kuller LH, Crowley PM, Cruise RG, Theroux S. Surveillance and ascertainment of cardiovascular events. The Cardiovascular Health Study. *Ann Epidemiol.* 1995;5:278-285.

23. Mozaffarian D, Lemaitre RN, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP, Siscovick DS. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2003;107:1372-1377.

24. Mozaffarian D, Longstreth WT, Jr., Lemaitre RN, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, Siscovick DS. Fish consumption and stroke risk in elderly individuals: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med.* 2005;165:200-206.

25. Sarkkinen ES, Agren JJ, Ahola I, Ovaskainen ML, Uusitupa MI. Fatty acid composition of serum cholesterol esters, and erythrocyte and platelet membranes as indicators of long-term adherence to fat-modified diets. *Am J Clin Nutr.* 1994;59:364-370.

26. French Food Safety Agency: French population reference intakes (ANCs) for fatty acids, http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/NUT2006sa0359EN.pdf Accessed March 5th, 2014.

27. Asp ML, Collene AL, Norris LE, Cole RM, Stout MB, Tang SY, Hsu JC, Belury MA. Time-dependent effects of safflower oil to improve glycemia, inflammation and blood lipids in obese, post-menopausal women with type 2 diabetes: a randomized, double-masked, crossover study. *Clin Nutr.* 2011;30:443-449.

28. Bjermo H, Iggman D, Kullberg J, Dahlman I, Johansson L, Persson L, Berglund J, Pulkki K, Basu S, Uusitupa M, Rudling M, Arner P, Cederholm T, Ahlstrom H, Riserus U. Effects of n-6

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:1003-1012.

29. Masson CJ, Mensink RP. Exchanging saturated fatty acids for (n-6) polyunsaturated fatty acids in a mixed meal may decrease postprandial lipemia and markers of inflammation and endothelial activity in overweight men. *J Nutr*. 2011;141:816-821.

30. Chicco AJ, Sparagna GC, McCune SA, Johnson CA, Murphy RC, Bolden DA, Rees ML, Gardner RT, Moore RL. Linoleate-rich high-fat diet decreases mortality in hypertensive heart failure rats compared with lard and low-fat diets. *Hypertension*. 2008;52:549-555.

31. Mulligan CM, Sparagna GC, Le CH, De Mooy AB, Routh MA, Holmes MG, Hickson-Bick DL, Zarini S, Murphy RC, Xu FY, Hatch GM, McCune SA, Moore RL, Chicco AJ. Dietary linoleate preserves cardiolipin and attenuates mitochondrial dysfunction in the failing rat heart. *Cardiovasc Res*. 2012;94:460-468.

32. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease – Effects on Risk Factors, Molecular Pathways, and Clinical Events. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2047-2067.

33. Kang JX, Leaf A. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on the contraction of neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:9886-9890.

34. Goel DP, Maddaford TG, Pierce GN. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiac sarcolemmal Na(+)/H(+) exchange. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283:H1688-1694.

35. Johnston CS, Cox SK. Plasma-Saturating intakes of vitamin C confer maximal antioxidant protection to plasma. *J Am Coll Nutr*. 2001;20:623-627.

36. Roberts LJ, 2nd, Oates JA, Linton MF, Fazio S, Meador BP, Gross MD, Shyr Y, Morrow JD. The relationship between dose of vitamin E and suppression of oxidative stress in humans. *Free Radic Biol Med*. 2007;43:1388-1393.

37. Wu JH, Mozaffarian D. omega-3 Fatty acids, atherosclerosis progression and cardiovascular outcomes in recent trials: new pieces in a complex puzzle. *Heart*. 201;100:530-533.

38. Mozaffarian D, Ascherio A, Hu FB, Stampfer MJ, Willett WC, Siscovick DS, Rimm EB. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2005;111:157-164.

39. Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Willett WC, Rimm EB. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation*. 2003;108:155-160.

40. Kelley DS, Taylor PC, Nelson GJ, Schmidt PC, Mackey BE, Kyle D. Effects of dietary arachidonic acid on human immune response. *Lipids*. 1997;32:449-456.

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

41. Kusumoto A, Ishikura Y, Kawashima H, Kiso Y, Takai S, Miyazaki M. Effects of arachidonate-enriched triacylglycerol supplementation on serum fatty acids and platelet aggregation in healthy male subjects with a fish diet. *Br J Nutr*. 2007;98:626-635.

42. Nelson GJ, Schmidt PC, Bartolini G, Kelley DS, Phinney SD, Kyle D, Silbermann S, Schaefer EJ. The effect of dietary arachidonic acid on plasma lipoprotein distributions, apoproteins, blood lipid levels, and tissue fatty acid composition in humans. *Lipids*. 1997;32:427-433.

43. 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;112:1029-1041, 41 e1-15.

44. Wang X, Lin H, Gu Y. Multiple roles of dihomo-gamma-linolenic acid against proliferation diseases. *Lipids Health Dis*. 2012;11:25.

45. Inceoglu B, Zolkowska D, Yoo HJ, Wagner KM, Yang J, Hackett E, Hwang SH, Lee KS, Rogawski MA, Morisseau C, Hammock BD. Epoxy fatty acids and inhibition of the soluble epoxide hydrolase selectively modulate GABA mediated neurotransmission to delay onset of seizures. *PLoS One*. 2013;8:e80922.

46. Wu Y, Ye XH, Guo PP, Xu SP, Wang J, Yuan SY, Yao SL, Shang Y. Neuroprotective effect of lipoxin A4 methyl ester in a rat model of permanent focal cerebral ischemia. *J Mol Neurosci*. 2010;42:226-234.

47. Beydoun MA, Kaufman JS, Satia JA, Rosamond W, Folsom AR. Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1103-1111.

48. Heude B, Ducimetiere P, Berr C. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:803-808.

49. Lin PY, Chiu CC, Huang SY, Su KP. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in dementia. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:1245-1254.

50. Laaksonen DE, Nyyssonen K, Niskanen L, Rissanen TH, Salonen JT. Prediction of cardiovascular mortality in middle-aged men by dietary and serum linoleic and polyunsaturated fatty acids. *Arch Intern Med*. 2005;165:193-199.

51. Warensjo E, Sundstrom J, Vessby B, Cederholm T, Riserus U. 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;88:203-209.

52. Clarke R, Shipley M, Lewington S, Youngman L, Collins R, Marmot M, Peto R. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 1999;150:341-353.

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011590

Table 1. Risk of Total Mortality According to Plasma Phospholipid n-6 Polyunsaturated Fatty Acids among 2,792 US Adults.

	Quintiles of plasma phospholipid fatty acid levels					
	1	2	3	4	5	P_{trend}*
Linoleic acid (% of fatty acids, median)	16.6	18.4	19.7	21.0	22.9	
Person-years of follow-up	7074	6740	6668	6954	6854	
Deaths, n	384	403	418	393	396	
Age and sex adjusted HR (95% CI)	1.0 (Reference)	1.08 (0.94, 1.24)	1.02 (0.89, 1.17)	0.90 (0.78, 1.04)	0.91 (0.79, 1.05)	0.03
Multivariable adjusted HR (95% CI)†	1.0 (Reference)	1.11 (0.96, 1.28)	1.00 (0.86, 1.15)	0.88 (0.76, 1.03)	0.87 (0.74, 1.02)	0.005
Arachidonic acid (% of fatty acids, median)	8.6	10.1	11.1	12.1	13.6	
Person-years of follow-up	6668	6967	6699	6633	7324	
Deaths, n	421	383	421	404	365	
Age and sex adjusted HR (95% CI)	1.0 (Reference)	0.88 (0.77, 1.01)	1.07 (0.93, 1.22)	1.03 (0.90, 1.18)	0.88 (0.77, 1.02)	0.43
Multivariable adjusted HR (95% CI)†	1.0 (Reference)	0.90 (0.79, 1.04)	1.07 (0.93, 1.22)	1.00 (0.87, 1.15)	0.87 (0.75, 1.01)	0.25
γ-Linolenic acid (% of fatty acids, median)	0.05	0.06	0.08	0.10	0.14	
Person-years of follow-up	6814	6816	6559	7196378	6904	
Deaths, n	423	409	404		380	
Age and sex adjusted HR (95% CI)	1.0 (Reference)	1.05 (0.91, 1.20)	1.10 (0.96, 1.26)	0.99 (0.86, 1.13)	1.08 (0.94, 1.25)	0.49
Multivariable adjusted HR (95% CI)†	1.0 (Reference)	1.00 (0.87, 1.15)	1.00 (0.87, 1.15)	0.90 (0.78, 1.04)	0.98 (0.84, 1.13)	0.46
Di-homo-γ-linolenic acid (% of fatty acids, median)	2.2	2.7	3.0	3.4	4.0	
Person-years of follow-up	6727	6627	6938	7034	6964	
Deaths, n	401	418	399	378	398	
Age and sex adjusted HR (95% CI)	1.0 (Reference)	1.13 (0.98, 1.30)	1.06 (0.92, 1.21)	1.01 (0.88, 1.17)	1.10 (0.95, 1.26)	0.55
Multivariable adjusted HR (95% CI)†	1.0 (Reference)	1.03 (0.90, 1.19)	0.97 (0.84, 1.12)	0.92 (0.79, 1.06)	0.96 (0.83, 1.11)	0.30

* Linear trend was tested by assigning to participants the median value in each quartile and assessing this as a continuous variable. Findings were similar when fatty acid concentrations were evaluated in their natural units as continuous exposures (data not shown).

†Adjusted for age (years), gender (male or female), race (white or non white), enrollment site (4 sites), education (<high school, high school, some college, or college graduate), smoking status (never, former, or current), prevalent diabetes (yes or no), atrial fibrillation (yes or no), and hypertension (yes or no), leisure-time physical activity (mcal/wk), body mass index (kg/m^2), waist circumference (cm), alcohol use (6 categories), and plasma phospholipid long-chain n-3 PUFA (sum of EPA+DPA+DHA, % of total fatty acids).

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011590

Table 2. Relative Risk of Cardiovascular Mortality and Incident Cardiovascular Disease According to Plasma Phospholipid n-6 Polyunsaturated Fatty Acids among 2792 US Adults.

	Multivariable hazard ratio (95% CI), by quintiles of plasma phospholipid fatty acid levels*					
	1	2	3	4	5	P_{trend}†
Total Cardiovascular Mortality (678 cases)‡						
LA	1.0 (Reference)	0.88 (0.69, 1.12)	0.84 (0.66, 1.07)	0.69 (0.53, 0.90)	0.78 (0.60, 1.01)	0.02
AA	1.0 (Reference)	0.92 (0.72, 1.18)	1.20 (0.95, 1.52)	1.04 (0.81, 1.33)	1.00 (0.78, 1.30)	0.70
GLA	1.0 (Reference)	0.87 (0.68, 1.10)	1.02 (0.81, 1.30)	0.89 (0.70, 1.14)	0.99 (0.78, 1.27)	0.89
DGLA	1.0 (Reference)	0.85 (0.66, 1.08)	0.89 (0.70, 1.14)	0.74 (0.57, 0.96)	0.94 (0.73, 1.20)	0.55
Total CHD Mortality (427 cases)						
LA	1.0 (Reference)	0.98 (0.72, 1.34)	0.96 (0.71, 1.30)	0.78 (0.57, 1.08)	0.80 (0.57, 1.12)	0.09
AA	1.0 (Reference)	0.95 (0.70, 1.30)	1.09 (0.81, 1.48)	1.11 (0.82, 1.50)	0.97 (0.70, 1.34)	0.87
GLA	1.0 (Reference)	0.91 (0.67, 1.24)	1.11 (0.83, 1.50)	0.93 (0.68, 1.27)	1.11 (0.82, 1.51)	0.46
DGLA	1.0 (Reference)	0.90 (0.66, 1.21)	0.90 (0.67, 1.23)	0.73 (0.52, 1.02)	1.02 (0.75, 1.39)	0.94
Arrhythmic CHD mortality (225 cases)§						
LA	1.0 (Reference)	1.27 (0.82, 1.96)	1.14 (0.73, 1.77)	1.30 (0.84, 2.02)	1.22 (0.76, 1.95)	0.44
AA	1.0 (Reference)	1.25 (0.81, 1.92)	1.29 (0.84, 1.98)	1.19 (0.77, 1.85)	0.95 (0.60, 1.52)	0.78
GLA	1.0 (Reference)	0.79 (0.52, 1.19)	0.91 (0.60, 1.36)	0.78 (0.51, 1.19)	0.96 (0.63, 1.46)	0.99
DGLA	1.0 (Reference)	0.82 (0.54, 1.22)	0.85 (0.57, 1.28)	0.59 (0.37, 0.93)	0.85 (0.55, 1.30)	0.31
Non-arrhythmic CHD mortality (202 cases)§						
LA	1.0 (Reference)	0.75 (0.49, 1.16)	0.79 (0.52, 1.20)	0.42 (0.26, 0.69)	0.51 (0.32, 0.82)	0.001
AA	1.0 (Reference)	0.70 (0.44, 1.11)	0.92 (0.60, 1.41)	1.04 (0.68, 1.60)	1.00 (0.64, 1.56)	0.60
GLA	1.0 (Reference)	1.09 (0.69, 1.72)	1.41 (0.91, 2.20)	1.17 (0.73, 1.89)	1.33 (0.83, 2.11)	0.28
DGLA	1.0 (Reference)	1.04 (0.65, 1.65)	1.00 (0.63, 1.60)	0.94 (0.58, 1.53)	1.29 (0.81, 2.05)	0.31
Congestive Heart Failure mortality§ (84 cases)						
LA	1.0 (Reference)	0.81 (0.40, 1.65)	0.88 (0.45, 1.70)	0.45 (0.21, 0.97)	0.55 (0.26, 1.16)	0.05
AA	1.0 (Reference)	1.01 (0.51, 1.99)	1.12 (0.57, 2.20)	1.27 (0.65, 2.50)	0.93 (0.44, 1.97)	0.91
GLA	1.0 (Reference)	1.12 (0.54, 2.33)	1.57 (0.78, 3.15)	1.48 (0.73, 3.04)	1.47 (0.70, 3.08)	0.28
DGLA	1.0 (Reference)	1.29 (0.62, 2.69)	1.81 (0.91, 3.62)	0.95 (0.43, 2.12)	1.23 (0.57, 2.66)	0.95

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011590

Other non-arrhythmic CHD mortality§ (118 cases)						
LA	1.0 (Reference)	0.71 (0.41, 1.24)	0.75 (0.44, 1.29)	0.41 (0.22, 0.78)	0.49 (0.26, 0.91)	0.009
AA	1.0 (Reference)	0.49 (0.26, 0.94)	0.81 (0.46, 1.42)	0.88 (0.51, 1.54)	0.99 (0.57, 1.73)	0.63
GLA	1.0 (Reference)	1.06 (0.59, 1.93)	1.31 (0.74, 2.32)	0.96 (0.52, 1.77)	1.21 (0.66, 2.19)	0.68
DGLA	1.0 (Reference)	0.92 (0.50, 1.68)	0.60 (0.31, 1.18)	0.94 (0.51, 1.73)	1.34 (0.75, 2.39)	0.19
Stroke Mortality (154 cases)						
LA	1.0 (Reference)	0.76 (0.45, 1.30)	0.76 (0.45, 1.28)	0.55 (0.31, 0.97)	0.80 (0.47, 1.37)	0.35
AA	1.0 (Reference)	1.00 (0.60, 1.67)	1.23 (0.76, 2.00)	1.07 (0.64, 1.81)	1.05 (0.61, 1.80)	0.77
GLA	1.0 (Reference)	0.74 (0.45, 1.24)	0.87 (0.53, 1.43)	0.89 (0.54, 1.46)	0.90 (0.54, 1.50)	0.99
DGLA	1.0 (Reference)	0.80 (0.48, 1.34)	1.11 (0.68, 1.81)	0.93 (0.55, 1.57)	0.93 (0.55, 1.56)	0.94
Total fatal and nonfatal CHD (720 cases)‖						
LA	1.0 (Reference)	0.99 (0.77, 1.27)	1.11 (0.88, 1.41)	1.03 (0.81, 1.32)	0.98 (0.76, 1.27)	0.95
AA	1.0 (Reference)	0.98 (0.78, 1.24)	1.00 (0.80, 1.27)	1.09 (0.86, 1.37)	0.89 (0.69, 1.14)	0.59
GLA	1.0 (Reference)	1.02 (0.81, 1.29)	1.19 (0.94, 1.50)	1.05 (0.83, 1.34)	1.16 (0.91, 1.47)	0.28
DGLA	1.0 (Reference)	0.91 (0.72, 1.16)	0.89 (0.70, 1.13)	0.84 (0.65, 1.08)	1.07 (0.84, 1.37)	0.57
Nonfatal myocardial infarction (418 cases)						
LA	1.0 (Reference)	1.02 (0.73, 1.43)	1.39 (1.02, 1.90)	1.22 (0.88, 1.69)	1.19 (0.84, 1.67)	0.23
AA	1.0 (Reference)	0.96 (0.71, 1.30)	0.87 (0.64, 1.18)	1.11 (0.83, 1.50)	0.87 (0.63, 1.20)	0.65
GLA	1.0 (Reference)	1.13 (0.83, 1.55)	1.32 (0.96, 1.80)	1.28 (0.93, 1.75)	1.18 (0.85, 1.64)	0.36
DGLA	1.0 (Reference)	0.94 (0.68, 1.29)	0.95 (0.69, 1.30)	1.01 (0.73, 1.40)	1.14 (0.83, 1.57)	0.29
Total fatal and nonfatal stroke (463 cases)#						
LA	1.0 (Reference)	0.96 (0.71, 1.30)	1.00 (0.74, 1.36)	0.87 (0.64, 1.19)	0.92 (0.67, 1.27)	0.50
AA	1.0 (Reference)	1.08 (0.80, 1.44)	1.00 (0.74, 1.34)	1.19 (0.89, 1.60)	1.06 (0.78, 1.45)	0.56
GLA	1.0 (Reference)	1.09 (0.81, 1.47)	1.12 (0.83, 1.51)	1.15 (0.85, 1.55)	1.03 (0.76, 1.41)	0.93
DGLA	1.0 (Reference)	0.96 (0.71, 1.29)	1.03 (0.77, 1.38)	1.02 (0.76, 1.38)	0.87 (0.63, 1.18)	0.45
Ischemic stroke (362 cases)						
LA	1.0 (Reference)	1.00 (0.71, 1.40)	0.90 (0.64, 1.27)	0.88 (0.62, 1.26)	0.88 (0.61, 1.27)	0.38
AA	1.0 (Reference)	1.07 (0.77, 1.49)	1.05 (0.75, 1.47)	1.08 (0.77, 1.51)	1.17 (0.83, 1.66)	0.39
GLA	1.0 (Reference)	1.08 (0.76, 1.53)	1.17 (0.83, 1.66)	1.20 (0.85, 1.69)	1.09 (0.76, 1.55)	0.67
DGLA	1.0 (Reference)	1.01 (0.70, 1.45)	1.28 (0.91, 1.81)	1.29 (0.91, 1.82)	1.04 (0.72, 1.50)	0.63

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011590

Hemorrhagic stroke (65 cases)						
LA	1.0 (Reference)	0.72 (0.30, 1.74)	0.98 (0.44, 2.21)	0.91 (0.39, 2.10)	1.10 (0.47, 2.57)	0.65
AA	1.0 (Reference)	0.72 (0.34, 1.53)	0.62 (0.28, 1.37)	1.39 (0.71, 2.74)	0.33 (0.12, 0.90)	0.22
GLA	1.0 (Reference)	1.43 (0.69, 2.98)	1.16 (0.53, 2.54)	1.04 (0.46, 2.33)	0.95 (0.40, 2.24)	0.60
DGLA	1.0 (Reference)	0.73 (0.36, 1.45)	0.46 (0.21, 1.03)	0.55 (0.25, 1.22)	0.62 (0.29, 1.35)	0.17

CHD, coronary heart disease, LA, linoleic acid, AA, arachidonic acid, GLA, γ-linolenic acid, DGLA, di-homo-γ-linolenic acid.

*See Table 1 for median fatty acid levels in each quintile. Adjusted for age (years), gender (male or female), race (white or non white), enrollment site (4 sites), education (<high school, high school, some college, or college graduate), smoking status (never, former, or current), prevalent diabetes (yes or no), atrial fibrillation (yes or no), and hypertension (yes or no), leisure-time physical activity (mcal/wk), body mass index (kg/m^2), waist circumference (cm), alcohol use (6 categories), and plasma phospholipid long-chain n-3 PUFA (sum of EPA+DPA+DHA, % of total fatty acids).

†Linear trend was tested by assigning to participants the median value in each quartile and assessing this as a continuous variable. Findings were similar when fatty acid concentrations were evaluated in their natural units as continuous exposures.

‡Including 427 CHD deaths, 154 stroke deaths, 37 other atherosclerotic deaths (e.g., due to abdominal aortic aneurysm, mesenteric ischemia/infarctions, or peripheral vascular disease), and 60 other cardiovascular deaths (e.g., due to aortic stenosis, nonischemic cardiomyopathy, or venous thromboembolism).

§Subsets of CHD mortality, with adjudication as to whether the underlying event was arrhythmic or nonarrhythmic. Non-arrhythmic CHD mortality included Congestive heart failure death (n=84) and other non-arrhythmic CHD death (cardiac procedure, multiple CHD causes of death, and unknown mechanism of cardiac death, n=118).

|| Includes 418 nonfatal myocardial infarctions and 302 CHD deaths. Analyses of incident CHD deaths included an additional 125 deaths that occurred with additional follow-up after an incident nonfatal myocardial infarction.

Includes 362 ischemic strokes, 65 hemorrhagic strokes, and 36 strokes for which clinical information was insufficient for subtype classification.

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011590

Figure Legends:

Figure 1. Relationship between estimated dietary consumption of linoleic acid and arachidonic acid and their circulating concentrations in plasma phospholipids, evaluated using restricted cubic splines and adjusted for age, gender, race, BMI, and use of lipid lowering medications. The solid lines and shaded areas represent the central risk estimates and 95% CIs, respectively. Median intakes of linoleic acid and arachidonic acid were 6% of total energy (14.1g/day) and 0.08% of total energy (0.17g/day), respectively. Strong evidence was seen for both overall positive association ($P < 0.001$) and nonlinearity ($P < 0.001$) of the relationship between dietary and circulating linoleic acid. In contrast, little evidence of either an overall relationship ($P = 0.24$) or nonlinearity ($P = 0.40$) was evident for dietary and circulating arachidonic acid.

Figure 2. Multivariable hazard ratios of plasma phospholipid linoleic acid with risk of total mortality, evaluated by restricted cubic splines from Cox models adjusted for age, gender, race, enrollment site, education, smoking status, prevalent diabetes, atrial fibrillation, and hypertension, leisure-time physical activity, body mass index, waist circumference, alcohol use, and plasma phospholipid long-chain n-3 PUFA levels. The solid lines and shaded areas represent the central risk estimates and 95% CIs, respectively, relative to the reference level (12.5th percentile). The dotted vertical lines correspond to the 10th, 25th, 50th, 75th, and 90th percentiles of linoleic acid levels. A significant inverse association was evident (P=0.005), with little evidence for nonlinearity (*P* nonlinearity=0.16).

Figure 3. Multivariable hazard ratios for total mortality by joint levels of plasma phospholipid linoleic acid and long-chain n-3 PUFA, adjusted for age, gender, race, enrollment site, education,

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011590

smoking status, prevalent diabetes, atrial fibrillation, and hypertension, leisure-time physical activity, body mass index, waist circumference, and alcohol use, *$P<0.05$ compared with the referent category. Associations appeared independent, with little evidence for significant interaction between linoleic acid and long-chain n-3 PUFA (Wald test for multiplicative interaction: $P=0.54$).

Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

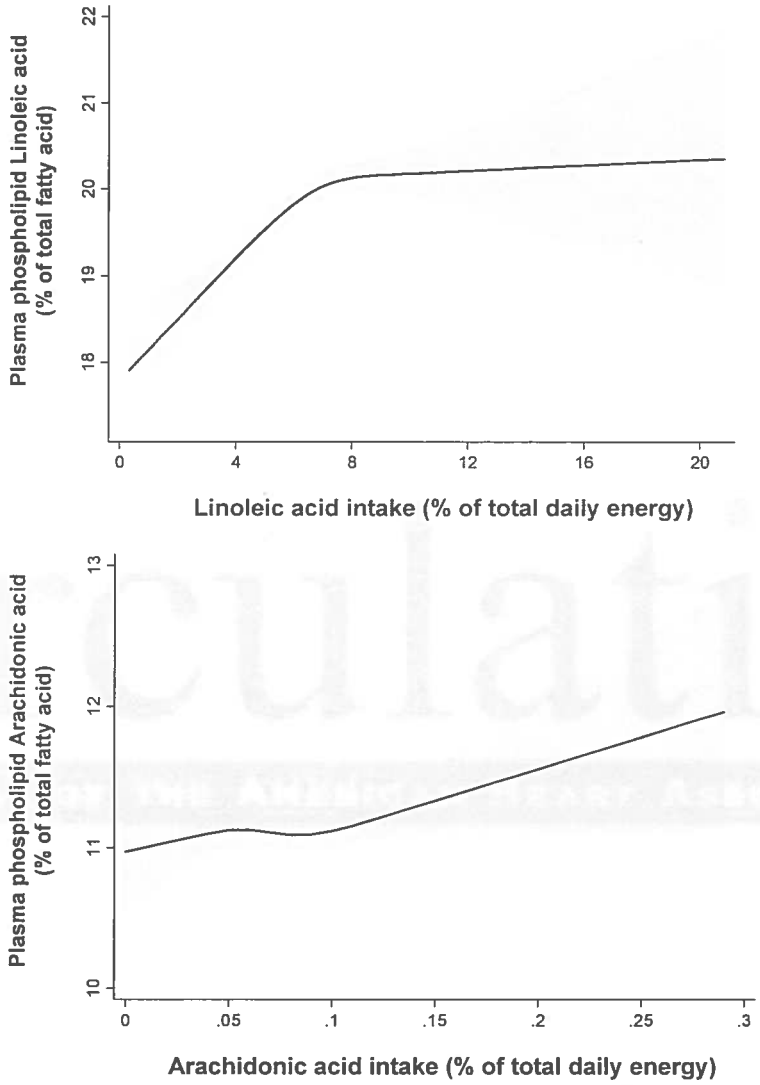


Figure 1

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

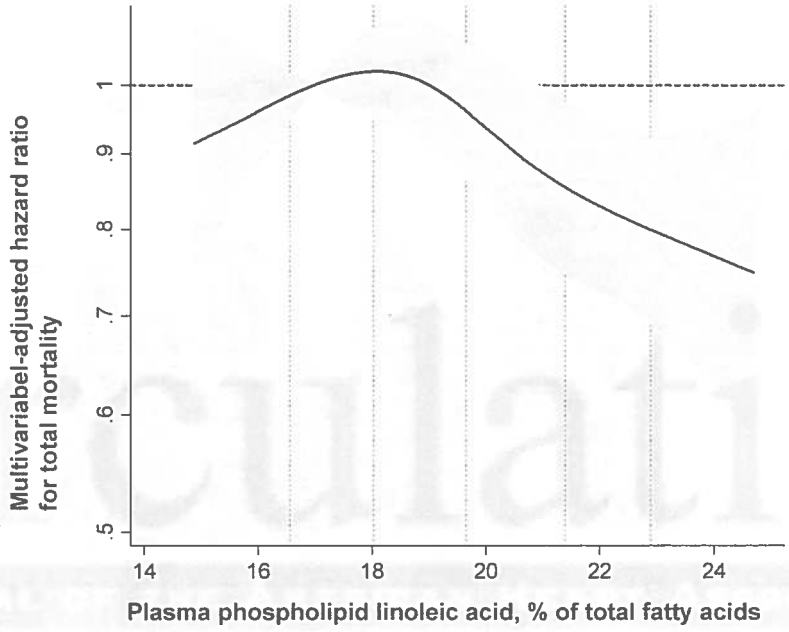


Figure 2

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

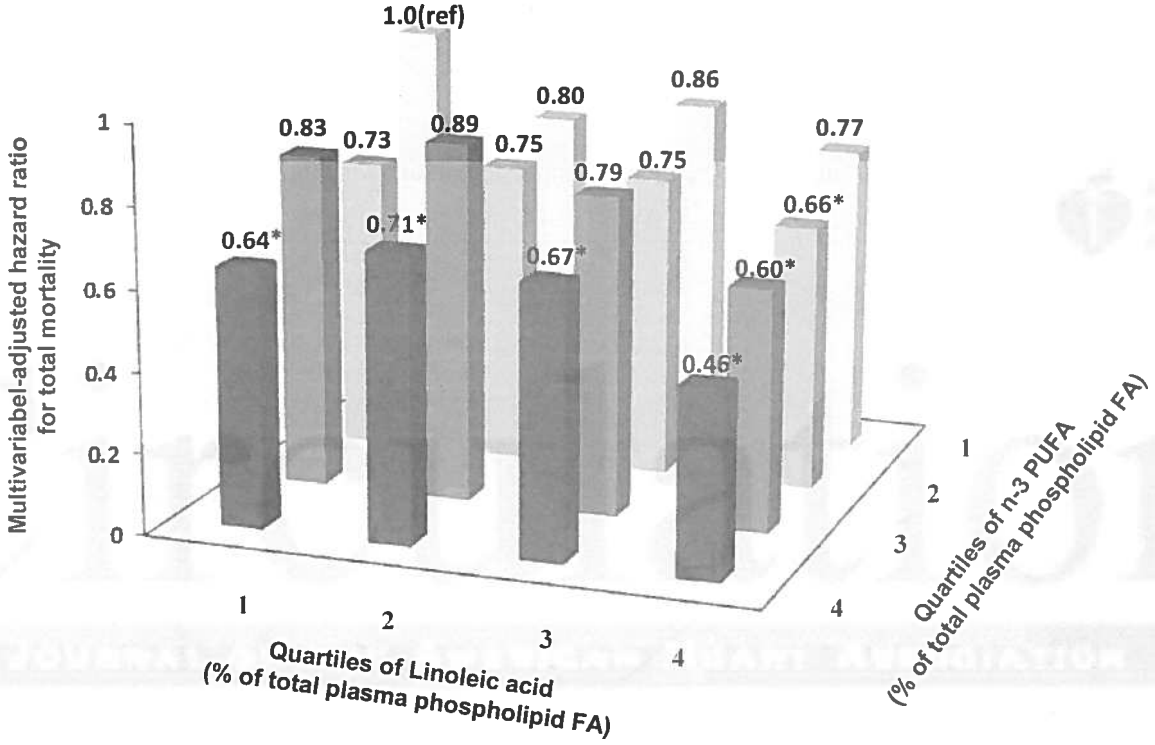


Figure 3

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Supplemental Material

Supplemental Methods

Study Measures

Fatty acids were measured in 3941 of the 5565 living study participants who had blood samples collected at the 1992–1993 study visit, which we considered the baseline for this analysis. After a 12-hour fast, blood was drawn and stored at -70 °C, and shipped on dry ice for long-term storage at -80 °C. The remaining 1624 participants either did not originally provide blood samples or had insufficient stored blood available. Fatty acid was measured in 2 periods: 500 measurements were taken in 1994–1996 as part of a prior nested case– control study of incident MI [1], and 3441 measurements were taken in 2007–2010. All measurements were done by the Fred Hutchinson Cancer Research Center Biomarker Laboratory using identical techniques (see next section). We confirmed minimal laboratory drift by taking repeated measurements in 1994–1996 and 2007 on the same 1992–1993 blood samples in a subset of 163 participants. Intra-class correlations were good to excellent: 0.88 for LA, 0.61 for GLA, and 0.85 for DGLA, and 0.84 for AA. For the present analysis, we excluded 1149 participants with prevalent CVD (MI, angina, coronary revascularization, stroke, transient ischemic attack, or heart failure), resulting in 2792 participants included in this analysis.

Other risk factors including laboratory data, anthropometric measures, and resting blood pressure were assessed using standardized procedures.[2-4] Alcohol use and physical activity were assessed using validated questionnaires.[5, 6] A validated semiquantitative, picture-sort food frequency questionnaire was used to assess dietary habits 3 years earlier (1989-1990).[7]

Fatty Acid Measurements

Plasma phospholipid fatty acids were measured using previously described methods [8]. Total lipids were extracted from plasma using the Folch method, and phospholipids were separated from neutral lipids by 1-dimensional thin-layer chromatography. Fatty acid methyl esters were prepared by direct transesterification which were analyzed with gas chromatography to quantify 45 distinct fatty acid peaks. Identification, precision, and accuracy were continuously evaluated using both model mixtures of known fatty acid methyl esters and established in-house control pools, with identification

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

confirmed by gas chromatography– mass spectrometry at the U.S. Department of Agriculture in Peoria, Illinois. These assays had excellent precision as confirmed by the low inter-assay coefficient of variation, 0.6%, 0.8%, 6%, and 0.7% for LA, AA, GLA, and DGLA, respectively.

Similar to other physiologic measures such as blood pressure and cholesterol levels, circulating fatty acid concentrations within an individual are expected to fluctuate overtime, which reflect the combined effect of dietary changes, biologic variations, and measurement error. To evaluate the potential for such fluctuation over time, we assessed serial plasma phospholipid fatty acid measurements in a subset of 100 subjects in the CHS, using blood samples drawn in 2005-2006, 13 years after the study baseline. Within person correlations for n-6 PUFA from baseline to 13 years were 0.49 for LA, 0.34 for GLA, 0.51 for DGLA, and 0.60 for AA.

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Supplement Table 1: Concentrations and Unadjusted Spearman Correlation Coefficients for Plasma Phospholipid n-6 Polyunsaturated Fatty Acids among 2792 US Adults*

	LA, 18:2n-6	GLA, 18:3n-6	DGLA, 20:3n-6	AA, 20:4n-6
Percent of total fatty acids, mean±SD†	19.7 ± 2.5	0.09 ± 0.05	3.1 ± 0.7	11.1 ± 2.0
Linoleic acid (LA), 18:2n-6	1.00			
γ-linolenic acid (GLA), 18:3n-6	-0.33	1.00		
Di-homo-γ-linolenic acid (DGLA), 20:3n-6	-0.20	0.36	1.00	
Arachidonic acid (AA), 20:4n-6	-0.65	0.17	-0.14	1.00

*All correlations were significant (P<0.001).

† Values represent percent of plasma phospholipid fatty acids.

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Supplement Table 2. Baseline Characteristics According to Plasma Phospholipid Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids

	Quintiles of Linoleic acid (LA)				
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
Mean, % of total fatty acids	16.2 ± 1.2	18.4 ± 0.4	19.7 ± 0.4	21.0 ± 0.4	23.2 ± 1.3
Median, % of total fatty acids (range)	16.6 (11.4, 17.7)	18.4 (17.7, 19.1)	19.7 (19.1, 20.3)	21.0 (20.3, 21.8)	22.9 (21.8, 28.9)
n	559	558	559	558	558
Age, years	73.3 ± 4.9	73.9 ± 4.9	74.2 ± 5.1	74.3 ± 5.3	74.2 ± 5.3*
Sex, % male	28	30	36	41	46*
Race, % white	72	87	91	92	96*
Education, > high school, %	44	46	48	45	48
Income, >$25000/year	38	42	45	44	48*
Current smoking, %	11	9	9	9	9
Diabetes mellitus, %	15	13	14	11	11*
Treated hypertension, %	48	35	44	37	33*
Lipid-lowering medication, %	9	6	5	4	3*
Physical activity, mcal/day	1.4 ± 1.7	1.4 ± 1.7	1.4 ± 1.7	1.6 ± 1.8	1.6 ± 1.8*
Body mass index, kg/m^2	27.7 ± 4.8	27.4 ± 5.0	26.4 ± 4.3	26.3 ± 4.2	25.6 ± 4.3*
Waist circumference, cm	99.0 ± 13.7	98.3 ± 13.8	96.4 ± 12.6	95.6 ± 12.7	94.6 ± 13.0*
Alcohol, drinks/week	2.7 ± 11.1	2.3 ± 5.2	1.8 ± 4.2	2.2 ± 5.2	1.7 ± 4.1
Fruit, servings/day	2.3 ± 1.1	2.1 ± 1.0	2.1 ± 1.0	2.0 ± 1.0	2.1 ± 1.0*
Vegetables, servings/day	2.7 ± 1.4	2.4 ± 1.2	2.5 ± 1.2	2.5 ± 1.2	2.5 ± 1.3
Dietary fiber consumption, grams/day	31 ± 12	29 ± 12	29 ± 12	29 ± 12	31 ± 12
Use vegetable oil or margarine in cooking, %	66	66	69	66	72*
Total carbohydrate intake, % energy	52.5 ± 7.5	52.7 ± 7.6	51.6 ± 7.6	51.8 ± 7.7	52.5 ± 7.6
Total energy, mcal/day	2.1 ± 0.6	2.0 ± 0.6	2.0 ± 0.6	2.0 ± 0.6	2.1 ± 0.7

Values are mean ± SD, unless otherwise indicated.

*P for trend < 0.05 across quintiles in linear regression for continuous variables and logistic regression for binary variables.

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

	Quintiles of Arachidonic acid (AA)				
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
Mean, % of total fatty acids	8.4 ± 0.9	10.1 ± 0.3	11.1 ± 0.3	12.1 ± 0.3	13.9 ± 1.0
Median, % of total fatty acids (range)	8.6 (5.0, 9.5)	10.1 (9.5, 10.6)	11.1 (10.6, 11.6)	12.1 (11.6, 12.7)	13.6 (12.8, 18.9)
n	561	556	560	557	558
Age, years	74.4 ± 5.2	74.1 ± 5.1	74.1 ± 5.2	74.3 ± 5.1	73.0 ± 4.8*
Sex, % male	41	41	37	32	29*
Race, % white	99	95	91	85	69*
Education, > high school, %	51	50	47	43	40*
Income, >$25000/year	47	47	43	40	39*
Current smoking, %	8	11	10	9	9
Diabetes mellitus, %	10	9	13	15	17*
Treated hypertension, %	38	31	38	43	47*
Lipid-lowering medication, %	3	4	3	6	12*
Physical activity, mcal/day	1.5 ± 1.7	1.6 ± 1.9	1.5 ± 1.6	1.4 ± 1.7	1.5 ± 1.8
Body mass index, kg/m^2	25.9 ± 4.4	26.5 ± 4.4	26.5 ± 4.4	26.9 ± 4.9	27.6 ± 4.7*
Waist circumference, cm	95.3 ± 13.1	96.6 ± 13.3	96.5 ± 12.8	97.4 ± 13.7	98.2 ± 13.3*
Alcohol, drinks/week	2.1 ± 4.5	2.2 ± 5.4	1.9 ± 4.6	2.1 ± 5.1	2.5 ± 10.7
Fruit, servings/day	2.1 ± 1.0	2.2 ± 1.0	2.1 ± 1.1	2.1 ± 1.0	2.1 ± 1.0
Vegetables, servings/day	2.5 ± 1.3	2.5 ± 1.2	2.5 ± 1.3	2.5 ± 1.2	2.6 ± 1.2
Dietary fiber consumption, grams/day	30 ± 12	30 ± 12	29 ± 12	30 ± 12	29 ± 12
Use vegetable oil or margarine in cooking, %	66	69	67	69	68
Total carbohydrate intake, % energy	52.5 ±7.2	52.3 ±7.8	52.3 ±7.8	51.6 ±7.9	52.4 ±7.2
Total energy, mcal/day	2.0 ± 0.6	2.1 ± 0.6	2.0 ± 0.6	2.1 ± 0.6	2.0 ±0.6

Values are mean ± SD, unless otherwise indicated.

*P for trend < 0.05 across quintiles in linear regression for continuous variables and logistic regression for binary variables.

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

	Quintiles of Gamma-linoleic acid (GLA)				
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
Mean, % of total fatty acids	0.04 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.10 ± 0.01	0.16 ± 0.01
Median, % of total fatty acids (range)	0.05 (0.01, 0.06)	0.06 (0.06, 0.07)	0.08 (0.07, 0.09)	0.10 (0.09, 0.12)	0.14 (0.12, 1.51)
n	575	565	545	558	549
Age, years	74.7 ± 5.3	74.2 ± 5.5	74.0 ± 5.0	73.5 ± 5.0	73.3 ± 4.5*
Sex, % male	46	42	33	30	29*
Race, % white	83	87	87	89	93*
Education, > high school, %	47	48	45	46	44
Income, >$25000/year	45	46	42	45	39
Current smoking, %	9	8	10	11	10
Diabetes mellitus, %	10	14	12	13	15
Treated hypertension, %	34	39	41	43	40*
Lipid-lowering medication, %	3	6	5	6	7*
Physical activity, mcal/day	1.5 ± 1.9	1.6 ± 1.6	1.3 ± 1.5	1.5 ± 1.8	1.5 ± 1.7
Body mass index, kg/m^2	25.8 ± 4.6	26.1 ± 4.4	26.9 ± 4.6	27.2 ± 4.6	27.4 ± 4.6*
Waist circumference, cm	94.3 ± 13.6	95.4 ± 12.9	97.5 ± 13.4	97.9 ± 12.9	98.9 ± 13.0*
Alcohol, drinks/week	1.6 ± 3.7	2.1 ± 10	2.0 ± 4.5	2.3 ± 5.2	2.7 ± 6.7*
Fruit, servings/day	2.1 ± 1.0	2.1 ± 1.0	2.2 ± 1.0	2.1 ± 1.0	2.2 ± 1.1
Vegetables, servings/day	2.5 ± 1.2	2.5 ± 1.3	2.5 ± 1.2	2.5 ± 1.3	2.6 ± 1.3
Dietary fiber consumption, grams/day	30 ± 12	30 ± 12	30 ± 12	30 ± 12	30 ± 12
Use vegetable oil or margarine in cooking, %	63	72	68	68	67
Total carbohydrate intake, % energy	51.8 ± 6.8	52.7 ± 7.8	52.3 ± 7.6	51.9 ± 7.9	52.5 ± 7.7
Total energy, mcal/day	2.1 ± 0.6	2.0 ± 0.6	2.0 ± 0.6	2.0 ± 0.6	2.0 ± 0.6*

Values are mean ± SD, unless otherwise indicated.

*P for trend < 0.05 across quintiles in linear regression for continuous variables and logistic regression for binary variables.

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

	Quintiles of di-Homo-Gamma-linoleic acid (DGLA)				
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
Mean, % of total fatty acids	2.2 ± 0.2	2.7 ± 0.1	3.0 ± 0.1	3.4 ± 0.1	4.2 ± 0.5
Median, % of total fatty acids (range)	2.2 (0.9, 2.5)	2.7 (2.5, 2.9)	3.0 (2.9, 3.2)	3.4 (3.2, 3.6)	4.0 (3.6, 6.8)
n	559	558	561	556	558
Age, years	74.7 ± 5.8	74.4 ± 5.2	73.8 ± 4.8	73.4 ± 4.9	73.5 ± 4.7*
Sex, % male	42	41	37	32	29*
Race, % white	81	84	89	90	95*
Education, > high school, %	53	45	45	44	44*
Income, >$25000/year	51	43	43	37	42*
Current smoking, %	9	11	10	9	8
Diabetes mellitus, %	9	13	13	12	16*
Treated hypertension, %	34	37	38	43	45*
Lipid-lowering medication, %	7	5	5	5	6
Physical activity, mcal/day	1.7 ± 1.9	1.6 ± 1.8	1.5 ± 1.7	1.3 ± 1.5	1.4 ± 1.7*
Body mass index, kg/m^2	24.7 ± 4.1	26.0 ± 4.2	26.8 ± 4.3	27.9 ± 4.8	27.9 ± 4.6*
Waist circumference, cm	91.2 ± 12.7	95.0 ± 12.5	97.4 ± 12.6	99.8 ± 13.3	100 ± 13.0*
Alcohol, drinks/week	2.8 ± 5.7	2.5 ± 11	2.1 ± 5.2	1.7 ± 4.2	1.6 ± 4.5*
Fruit, servings/day	2.1 ± 1.0	2.1 ± 1.0	2.1 ± 1.0	2.2 ± 1.1	2.2 ± 1.1*
Vegetables, servings/day	2.6 ± 1.2	2.4 ± 1.2	2.5 ± 1.2	2.5 ± 1.2	2.6 ± 1.4
Dietary fiber consumption, grams/day	30 ± 12	29 ± 12	30 ± 12	29 ± 12	31 ± 13
Use vegetable oil or margarine in cooking, %	66	64	67	69	72*
Total carbohydrate intake, % energy	52.2 ± 7.3	51.8 ± 7.6	52.2 ± 7.5	52.2 ± 7.8	52.7 ± 7.7
Total energy, mcal/day	2.1 ± 0.6	2.0 ± 0.6	2.0 ± 0.6	2.0 ± 0.6	2.0 ± 0.6

Values are mean ± SD, unless otherwise indicated.

*P for trend < 0.05 across quintiles in linear regression for continuous variables and logistic regression for binary variables.

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Supplement Table 3. Relative Risk of Non-Cardiovascular Mortality According to Plasma Phospholipid n-6 Polyunsaturated Fatty Acids among 2792 US Adults

	Multivariable hazard ratio (95% CI), by quintiles of plasma phospholipid fatty acid levels*					
	1	2	3	4	5	P_{trend}†
Cancer (411 cases)						
LA	1.0 (Reference)	1.20 (0.88, 1.64)	1.06 (0.78, 1.46)	0.85 (0.60, 1.19)	0.84 (0.59, 1.19)	0.08
AA	1.0 (Reference)	0.95 (0.70, 1.29)	1.17 (0.87, 1.57)	1.05 (0.77, 1.43)	0.84 (0.60, 1.17)	0.54
GLA	1.0 (Reference)	1.07 (0.79, 1.44)	1.00 (0.73, 1.37)	0.92 (0.67, 1.27)	1.02 (0.74, 1.40)	0.84
DGLA	1.0 (Reference)	1.21 (0.88, 1.67)	1.23 (0.89, 1.69)	1.11 (0.79, 1.55)	1.19 (0.85, 1.67)	0.54
Dementia (328 cases)						
LA	1.0 (Reference)	1.23 (0.85, 1.79)	1.21 (0.85, 1.74)	0.92 (0.62, 1.36)	1.03 (0.69, 1.53)	0.63
AA	1.0 (Reference)	0.75 (0.53, 1.04)	0.91 (0.66, 1.27)	0.77 (0.54, 1.08)	0.66 (0.45, 0.95)	0.05
GLA	1.0 (Reference)	0.91 (0.64, 1.28)	1.09 (0.78, 1.51)	0.83 (0.58, 1.20)	1.10 (0.77, 1.57)	0.67
DGLA	1.0 (Reference)	0.97 (0.69, 1.36)	0.97 (0.69, 1.37)	0.99 (0.69, 1.41)	0.83 (0.57, 1.21)	0.39
Infection (156 cases)‡						
LA	1.0 (Reference)	1.33 (0.80, 2.23)	0.83 (0.47, 1.45)	1.11 (0.65, 1.89)	1.12 (0.64, 1.95)	0.91
AA	1.0 (Reference)	1.05 (0.64, 1.73)	1.08 (0.66, 1.77)	0.86 (0.51, 1.44)	0.81 (0.47, 1.39)	0.35
GLA	1.0 (Reference)	1.05 (0.65, 1.69)	0.83 (0.49, 1.38)	0.86 (0.52, 1.43)	0.88 (0.52, 1.48)	0.49
DGLA	1.0 (Reference)	0.96 (0.58, 1.58)	0.82 (0.49, 1.39)	1.11 (0.67, 1.83)	0.70 (0.40, 1.23)	0.34
Respiratory (116 cases)§						
LA	1.0 (Reference)	1.30 (0.72, 2.37)	0.93 (0.50, 1.74)	0.96 (0.52, 1.79)	0.42 (0.20, 0.87)	0.008
AA	1.0 (Reference)	1.24 (0.69, 2.24)	1.25 (0.68, 2.30)	1.54 (0.85, 2.78)	1.34 (0.71, 2.53)	0.26
GLA	1.0 (Reference)	1.66 (0.96, 2.87)	0.98 (0.53, 1.81)	1.14 (0.62, 2.09)	0.75 (0.38, 1.48)	0.14
DGLA	1.0 (Reference)	0.80 (0.44, 1.43)	0.97 (0.55, 1.71)	0.78 (0.43, 1.43)	0.81 (0.44, 1.48)	0.53
Trauma/fracture (107 cases)						
LA	1.0 (Reference)	1.41 (0.72, 2.78)	1.07 (0.53, 2.15)	1.33 (0.67, 2.61)	1.06 (0.52, 2.17)	0.94
AA	1.0 (Reference)	0.84 (0.48, 1.48)	0.56 (0.29, 1.10)	1.06 (0.60, 1.88)	1.03 (0.57, 1.88)	0.82

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

GLA	1.0 (Reference)	0.90 (0.49, 1.67)	0.70 (0.36, 1.37)	1.22 (0.68, 2.21)	1.40 (0.78, 2.54)	0.11
DGLA	1.0 (Reference)	1.52 (0.86, 2.70)	1.23 (0.68, 2.25)	0.78 (0.39, 1.56)	0.89 (0.45, 1.75)	0.26
Other (196 cases)‖						
LA	1.0 (Reference)	1.21 (0.75, 1.95)	1.27 (0.80, 2.01)	1.15 (0.71, 1.86)	1.04 (0.62, 1.74)	0.99
AA	1.0 (Reference)	0.80 (0.51, 1.26)	0.90 (0.57, 1.40)	1.09 (0.71, 1.67)	0.69 (0.42, 1.12)	0.37
GLA	1.0 (Reference)	1.25 (0.81, 1.90)	1.18 (0.76, 1.82)	0.90 (0.57, 1.44)	0.75 (0.45, 1.25)	0.09
DGLA	1.0 (Reference)	1.57 (1.02, 2.43)	0.75 (0.45, 1.26)	1.13 (0.69, 1.84)	1.32 (0.82, 2.12)	0.67

LA, linoleic acid, AA, arachidonic acid, GLA, γ-linolenic acid, DGLA, di-homo-γ-linolenic acid.

*See Table 1 for median fatty acid levels in each quintile. Adjusted for age (years), gender (male or female), race (white or non white), enrollment site (4 sites), education (<high school, high school, some college, or college graduate), smoking status (never, former, or current), prevalent diabetes (yes or no), atrial fibrillation (yes or no), and hypertension (yes or no), leisure-time physical activity (mcal/wk), body mass index (kg/m^2), waist circumference (cm), alcohol use (6 categories), and plasma phospholipid long-chain n-3 PUFA (sum of EPA+DPA+DHA, % of total fatty acids).

† Linear trend was tested by assigning to participants the median value in each quartile and assessing this as a continuous variable. Findings were similar when fatty acid concentrations were evaluated in their natural units as continuous exposures.

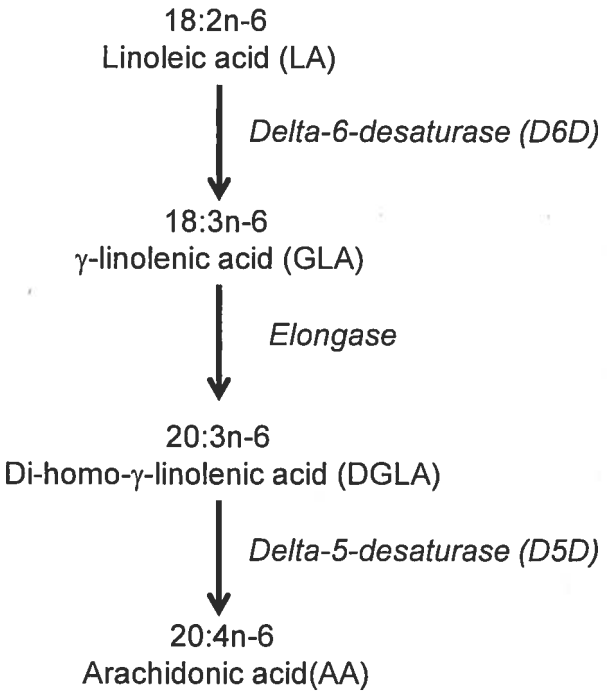
‡ Includes deaths due to pneumonia, sepsis, and other infection.

§ Includes deaths due to chronic pulmonary diseases.

‖ Includes deaths due to liver disease, gastrointestinal disease, renal failure, amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson disease, bladder disease, metabolic conditions, amyloid,

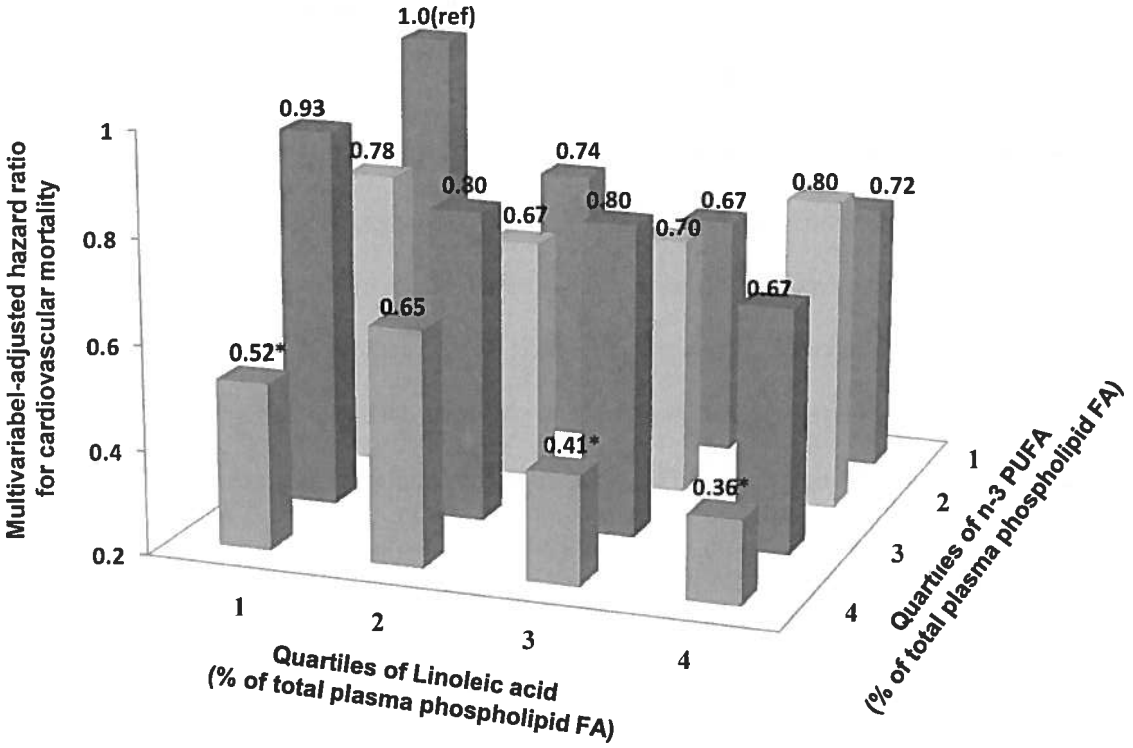
failure to thrive, the myelodysplastic syndrome, and other musculoskeletal diseases.

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.



Supplement Figure 1

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.



Supplement Figure 2

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Supplemental Figure Legends

Supplement Figure 1. Pathways for endogenous metabolism of linoleic acid (LA) to downstream n-6 PUFA, including γ-linolenic acid (GLA), di-homo-γ-linolenic acid (DGLA), and arachidoic acid (AA), by desaturase and elongase enzymes.

Supplement Figure 2. Multivariable hazard ratios for CVD mortality by joint levels of plasma phospholipid linoleic acid and long-chain n-3 PUFA, adjusted for age, gender, race, enrollment site, education, smoking status, prevalent diabetes, atrial fibrillation, and hypertension, leisure-time physical activity, body mass index, waist circumference, and alcohol use, *$P<0.05$ compared with the referent category. Associations appeared independent, with little evidence for significant interaction between linoleic acid and long-chain n-3 PUFA (Wald test for multiplicative interaction: $P=0.39$).

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Supplemental References

1. Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D, Kuller LH, Tracy RP, Siscovick DS. N-3 polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: The cardiovascular health study. *The American journal of clinical nutrition.* 2003;77:319-325
2. Cushman M, Cornell ES, Howard PR, Bovill EG, Tracy RP. Laboratory methods and quality assurance in the cardiovascular health study. *Clin Chem.* 1995;41:264-270
3. Psaty BM, Kuller LH, Bild D, Burke GL, Kittner SJ, Mittelmark M, Price TR, Rautaharju PM, Robbins J. Methods of assessing prevalent cardiovascular disease in the cardiovascular health study. *Annals of epidemiology.* 1995;5:270-277
4. Tell GS, Fried LP, Hermanson B, Manolio TA, Newman AB, Borhani NO. Recruitment of adults 65 years and older as participants in the cardiovascular health study. *Annals of epidemiology.* 1993;3:358-366
5. Mukamal KJ, Chung H, Jenny NS, Kuller LH, Longstreth WT, Jr., Mittleman MA, Burke GL, Cushman M, Psaty BM, Siscovick DS. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease in older adults: The cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:30-37
6. Geffken DF, Cushman M, Burke GL, Polak JF, Sakkinen PA, Tracy RP. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol.* 2001;153:242-250
7. Kumanyika SK, Tell GS, Shemanski L, Martel J, Chinchilli VM. Dietary assessment using a picture-sort approach. *The American journal of clinical nutrition.* 1997;65:1123S-1129S
8. Wu JH, Lemaitre RN, King IB, Song X, Sacks FM, Rimm EB, Heckbert SR, Siscovick DS, Mozaffarian D. Association of plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids with incident atrial fibrillation in older adults: The cardiovascular health study. *Circulation.* 2012;125:1084-1093

Copyright by American Heart Association, Inc. All rights reserved.

De vetdeskundigen zitten elkaar soms behoorlijk in de haren als het gaat om omega 6 (linolzuur).

Omdat die discussies zo verwarrend zijn, sprak ik erover met de vetonderzoeker dr. Peter Zock. Hij werkt bij Unilever en daarvoor heeft hij gewerkt aan Wageningen University. Zock zegt dat het veel te simpel is om omega 3-vetzuren als de goede vetten te zien en omega 6 als de slechte vetten. Beide vetten hebben we nodig en beide kunnen in ons lichaam worden gebruikt voor de aanmaak van goede én slechte stofjes die met ontstekingen te maken hebben. Volgens Zock zijn dus zowel omega 6- als omega 3-vetzuren gezond. Overigens kan een beetje meer omega 3 in ons dieet zeker geen kwaad.

VIS OF OMEGA 3-CAPSULES?

Tientallen jaren heb ik mijn patiënten met aderverkalking en een hoog risico op een hartinfarct geadviseerd meer omega 3-vetzuren te gebruiken. Omega 3 had een beresterke reputatie als het gaat om gezondheid. Ik schrijf bewust 'had' want recent onderzoek levert geen overtuigende bewijzen dat omega 3-capsules hart- en vaatziekten of sterfte voorkomen. 114 Omega 3 uit een potje werkt niet op het voorkomen van hartinfarcten 115 en het leidt ook niet tot een betere gezondheid. 116 Maar dat geldt niet als je omega 3-vetzuren via (vette) vis binnenkrijgt, die laten namelijk wél een gunstig effect zien op hart- en vaatziekten. 117 Of er werkelijke verschillen bestaan tussen de effecten van omega 3 uit een potje of uit een dode vis, weten we niet. Misschien is vis wel zo gezond omdat het de plaats van ongezondere voeding inneemt op je bord. Als je vis eet, eet je meestal niet een vette speklap erbij.

Naast vette vis raad ik patiënten met vaatlijden aan om plantaardige oliën en meer noten, groenten en fruit te gebruiken.

ROOMBOTER OF MARGARINE?

De huidige margarines bestaan uit linolzuur en andere plantaardige vetten,

die met bètacaroteen (een antioxidant en kleurstof uit worteltjes) op kleur zijn gebracht. Ze zijn makkelijk smeerbaar en bevatten onverzadigde vetten. Tevens is er vitamine d aan toegevoegd. Roomboter bestaat uit dierlijke vetten:

54 procent is verzadigd vet en 27 procent onverzadigd vet (de rest is water) en bevat nauwelijks vitamine d .

Nu is de vraag: is roomboter gezonder dan dieetmargarine? Het antwoord is nee. Is roomboter dan ongezonder? Het antwoord is weer nee. Is dat een flauw antwoord? Op het eerste gezicht misschien wel, maar het juiste antwoord is dat we het niet zeker weten. Er is geen goed onderzoek, we moeten dus onze mening baseren op indirecte bewijzen. 118 Boter bevat meer verzadigd vet dan margarines en van verzadigd vet weten we dat het ongunstiger is voor het cholesterol dan onverzadigd vet.

Boter bevat ook een klein beetje natuurlijk transvet. Of dat natuurlijke transvet in boter slecht voor je is, weten we niet zeker. Het verhoogt net als elk transvet het cholesterol, maar met een gebalanceerde voeding krijg je er niet veel van binnen. Als je de hoeveelheid verzadigd vet in je dieet een beetje binnen de perken houdt, eet je automatisch ook niet veel natuurlijk transvet.

In de praktijk hoeven we ons er dus niet zo druk over te maken. Binnen een gezond voedingspatroon zal een volkorenboterhammetje met roomboter niet veel uitmaken, maar ben je hartpatiënt of heb je vaatlijden, kies dan voor dieetmargarines met omega 6 (linolzuur) en een beetje omega 3-vetzuur in plaats van roomboter.

Aan: RGV2015@gr.nl

Graag wil ik van de gelegenheid gebruik maken om een aantal opmerkingen te plaatsen bij het Concept achtergronddocument Richtlijnen goede voeding 2015. Vetten en oliën. Mijn opmerkingen staan hieronder weergegeven.

Vriendelijke groeten,

Prof. Dr. Ir. Ingeborg A Brouwer

Afdeling Gezondheidswetenschappen, Vrije Universiteit Amsterdam

Algemeen:

1. Ik zou het beter hebben gevonden als dit achtergrondsdocument gelijktijdig was gepresenteerd met het achtergrondsdocument over vetzuren. Dan is beter te beoordelen of het totale overzicht van bewijs compleet is. Effecten van vetten en oliën kunnen niet los gezien worden van de vetzuursamenstelling. Er zijn heel veel goed uitgevoerde studies gedaan naar effecten van vetzuursamenstelling op bijvoorbeeld LDL-cholesterol. Deze studies hebben vaak gebruikt gemaakt van mixen van oliën en vetten. Nu wordt teruggegrepen op een zeer beperkt aantal studies die specifieke oliën en vetten met elkaar vergelijken. Dit wekt de indruk alsof er maar zeer beperkte kennis zou zijn over effecten van oliën en vetten op gezondheidsparameters, terwijl dit niet het geval is.
2. Daarnaast mis ik duidelijke regels op basis waarvan studies wel of niet geïncludeerd worden.
3. Waarom wordt er in sommige gevallen gesproken over een effect van olie 1 versus olie 2, terwijl in andere gevallen wordt gesproken over vervanging van olie 1 door olie 2? De laatste bewoording vind ik duidelijker aangeven waarom het draait.

Specifiek:

1. Op pagina 7 worden de zoekstrategieën in PUBMED weergegeven. Wat opvalt is dat de zoekstrategieën niet voor alle oliën en vetten gelijk zijn. Ik vraag me af waarom dit het geval is en ik ben bang dat dit mogelijk tot het missen van artikelen heeft geleid.
2. Pagina 11 regel 254: Voor de duidelijkheid lijkt het mij goed om hier toe te voegen dat dit zowel voor het effect ten opzichte van de zachte als de harde margarine geldt.
3. Pagina 14 en 15: Op pagina 15 regel 369 wordt aangegeven dat de commissie bekend is met 3 trials waarin olijfolie werd vergeleken met zonnebloemolie met een verhoogd gehalte aan oliezuur. Echter, op pagina 14 wordt in regel 342 ook een vergelijking met een zonnebloemolie met een verhoogd gehalte aan oliezuur gemaakt. Er wordt geen duidelijke definitie gegeven van hoog-oliezuur zonnebloemolie en dit leidt tot verwarring. De studie van Binkoski et al. zou ook onder paragraaf 2.4.1 kunnen vallen. In dat geval zijn er drie studies met een vergelijkbare uitkomst en dat heeft gevolgen voor de conclusie.
4. Pagina 16 Tabel 5: De studie van Castro is uit 2000 niet uit 2002.
5. Pagina 17: Ik begrijp niet waarom het Amerikaanse corn oil is vertaald als tarweolie.
6. Pagina 17 en 18: Het gevonden effect in de Lichtenstein trial is verkeerd om weergegeven in de tabel op pagina 17 en de tabel op pagina 18.
7. Pagina 15 en pagina 18: Het is voor mij onduidelijk waarom op pagina 15 wordt geconcludeerd dat er te weinig onderzoek is gedaan om een uitspraak te doen over olijfolie

versus hoog-oliezuur zonnebloemolie, terwijl op pagina 18 wordt geconcludeerd dat het vervangen van saffloerolie door kokosolie het LDL-cholesterol verhoogt. De bewijslast voor beide gevallen lijkt mij echter zeer vergelijkbaar: twee cross-over studies met vergelijkbare aantallen (waarbij voor de kokosolie geldt dat de studie van Reiser et al. maar met 12 personen de studie eindigt). Op basis van studies die effecten van vetzuursamenstelling op LDL-cholesterol hebben onderzocht is natuurlijk duidelijk dat vervanging van saffloerolie door kokosolie tot een verhoging van LDL leidt. Ik heb echter begrepen dat dat met deze werkwijze niet meegenomen mag worden. Dan blijft het voor mij onduidelijk wat de basis is voor de conclusie op pagina 18. In ieder geval vind ik deze niet in lijn met de conclusie op pagina 15.

Commentaar ontvangen per email 5 februari 2015

Aan: Commissie Richtlijnen goede voeding 2015

Datum: 4 Februari 2015

Geachte Commissie,

Bij deze wil ik graag reageren op het achtergronddocument over vetten en oliën die u heeft geschreven en die zal dienen om tot een aantal richtlijnen te komen over een gezond voedingspatroon.

Mijn naam is Arjan Geerlings en ik werk voor Deoleo, de grootste olijfolie producent ter wereld met merken zoals Carbonell en Bertolli. Deoleo steunt alle initiatieven op gezondheid en oliën omdat wij denken dat olijfolie een onderdeel moet zijn van een gezonde voeding. Ik heb uw document dan ook met interesse gelezen en steun het initiatief voor richtlijnen voor een gezonde voeding.

Graag zou ik de volgende punten en ideeën met u delen:

1) Op pagina 7 beschrijft u hoe de zoekopdrachten zijn uitgevoerd. U gebruikt Pubmed daarvoor. Pubmed bevat niet alle wetenschappelijke tijdschriften, en het kan dus zijn dat u publicaties mist door alleen in Pubmed te zoeken.

2) In uw rapport neemt u alleen publicaties mee die verschillende soorten vetten met elkaar vergelijken. Hierdoor worden belangrijke studies die de polifenolen in extra virgin olijfolie bestuderen niet meegenomen. Verschillende interventie studies laten het effect van deze polifenolen zien op de oxidatie van LDL cholesterol. Deze studies neemt u niet mee in uw achtergronddocument, ik hoop dat u deze studies wel in beschouwing neemt voor het bepalen van de richtlijnen.

3) Zoals u zelf ook aangeeft op pagina 9, neemt u belangrijke studies zoals Predimed niet mee in dit rapport. Predimed is één van de belangrijkste studies die het mediterrane dieet bestudeerd en waarin olijfolie een centrale plaatst inneemt. Ik hoop dat u deze studies ook meeneemt in het eind document (richtlijnen voor een gezond voedingspatroon).

4) In hoofdstuk 1.4 (pagina 8) beschrijft u hoe u het achtergronddocument afbakent door zich alleen te richten op 5 verschillende studies, studies die boter met margarine vergelijken, studies die olijfolie met zonnebloemolie vergelijken, enz. Het is echter niet geheel duidelijk hoe u tot deze 5 vergelijkingsgroepen komt. Er zijn bijvoorbeeld verschillende studies die olijfolie met boter

vergelijken. Heeft u die bestudeerd, en op welke gronden heeft u die achterwege gelaten?

5) Ik ben het met u eens in uw eerste conclusie dat de vervanging van boter door margarine het LDL cholesterol verlaagt. Dat is meer dan bewezen. De verklaring daarvoor is natuurlijk dat de vervanging van verzadigde vetzuren voor onverzadigde vetzuren in het dieet dit effect tot gevolg heeft. Hetzelfde effect wordt daarom bereikt door boter te vervangen door plantaardige vetten. Ik hoop dat u dit aspect ook meeneemt in uw richtlijnen rapport.

Uiteraard ben ik beschikbaar om bovenstaande verder toe te lichten mocht u dat op prijs stellen. Ik dank u voor uw goede werk.

Met vriendelijke groet,

Arjan Geerlings, PhD
Director of Science and Regulatory Affairs
Deoleo S.A.
Ctra. N-IV, Km 388
14610 Alcolea, CORDOBA, Spain

Van: Christine Grit
Verzonden: dinsdag 10 februari 2015 16:36
Aan: GR_RGV2O15
Onderwerp: Respons op eerste serie achtergronddocumenten Gezondheidsraad RGV

Geachte heer/mevrouw,

Bijgaand doe ik u toekomen een reactie namens de Federatie Nederlandse Levensmiddelen Industrie (FNLI) op de eerste 8 achtergronddocumenten waarvoor een publieke consultatieronde was ingesteld in het licht van de nieuwe Richtlijnen Goede Voeding van de Gezondheidsraad. De opmerkingen over alle documenten zijn gebundeld in één document dat bij deze e-mail is gevoegd.

Uiteraard kunt u bij eventuele vragen, bij mij terecht.

Met vriendelijke groet,

Christine Grit
Manager Voeding & Gezondheid

FNLI

EGV 15 004 A
Notitie

Consultatierespons op 8 achtergronddocumenten

Onderwerp Achtergronddocumenten Aardappelen, Granen en Graanproducten, Koffie, Thee, Vetten en Oliën, Vitamine- en Mineralensupplementen, Voedingsvezel, Water.

Datum | 10 februari 2015

Inleiding
Als eerste willen we de Commissie bedanken voor het kunnen inzien van de Werkwijze en de achtergronddocumenten voor de Richtlijnen Goede Voeding (RGV) 2015. Als tweede willen we ook graag de Commissie complimenteren met het vele werk dat hiertoe moet zijn uitgevoerd. Er is sprake van stuk voor stuk zeer grondig uitgewerkte documenten en dat is wat ons betreft zeker een compliment waard. Voor de goede orde willen we daarbij ook vermelden dat juist de grondigheid het voor de lezers en belanghebbenden relatief eenvoudig heeft gemaakt om er op- en aanmerkingen bij te plaatsen. Een zeer transparante werkwijze die ons bijzonder aanspreekt.

Vervolgens willen we uiteraard wel graag van de gelegenheid gebruik maken om te reageren op de verschillende achtergronddocumenten die bij deze eerste ronde zijn verspreid voor consultatie. Alle 8 achtergrond documenten zijn in onze achterban doorgenomen waarbij uiteraard de door de Commissie gestelde vragen zoveel mogelijk centraal hebben gestaan. De reacties op de verschillende documenten volgen vanaf pagina 4 van deze consultatierespons. De documenten worden in alfabetische volgorde behandeld, te beginnen bij 'aardappelen' en eindigend bij 'water'.

We willen wel graag een algemeen punt naar voren brengen naar aanleiding van de gekozen thema's voor de achtergronddocumenten. De gedachte dat er zowel naar voedingsmiddelen en dranken als naar voedingsstoffen en voedingspatronen zal worden gekeken, onderschrijven wij uiteraard van harte. Het is de laatste jaren duidelijk geworden dat het uitsluitend evalueren van voedingsstoffen tekort schiet in het duiden van alle mogelijke relaties tussen voeding en gezondheid. Uit de Werkwijze komt naar voren dat er achtergrond documenten zijn opgesteld over verschillende basisvoedingsmiddelen en dat één categorie uit de zogenaamde "extra" categorie of niet-basisvoedingsmiddelen zal worden uitgelicht. De motivering achter de keuze voor de groepen voedingsmiddelen die zijn uitgekozen, is ons onduidelijk gebleven. De meeste basisvoedingsmiddelen lijken te zijn meegenomen maar er lijkt niet gekeken te zijn naar samengestelde voedingsmiddelen en de meeste niet-basisvoedingsmiddelen (die wel een

bijdrage aan de totaal voeding leveren) zijn evenmin opgenomen. De drankenkeuze roept eveneens enkele vragen op. Zo vragen wij ons af of er niet naast dranken met toegevoegd suiker er niet nog anderen zijn om te bespreken.

Werkwijze
De Werkwijze is niet ter consultatie aangeboden, doch ter inzage verstrekt. Hier hebben wij uiteraard begrip voor. Voorop zij gesteld dat het ons verheugt dat er sprake is van een systematische en uitgebreide werkwijze die bovendien heel inzichtelijk is gemaakt. Desalniettemin roept dit document wel enige vragen en opmerkingen op. Deze vragen en opmerkingen willen wij u hieronder graag voorleggen. We zijn ons ervan bewust dat u deze niet mee behoeft te nemen in uw algemene reactie op de verschillende consultatierondes. We hopen echter wel dat u er kennis van wilt nemen, en indien mogelijk, er rekening mee wilt houden.

Werkwijze
1. Het baart ons enige zorgen dat er nauwelijks recht wordt gedaan aan de complexe functie en werking van voedsel en voeding maar uitsluitend naar de relatie tussen voedselinname, voeding en chronische ziekten wordt gekeken. Bovendien via een tamelijk klinische benadering die naar onze mening slechts beperkt recht doet aan de volledige betekenis van voeding en voedsel in de mens en de samenleving (indirecte effecten die eveneens van betekenis zijn voor een goede gezondheid komen niet aan bod). Hiermee wordt enerzijds mogelijkerwijs een negatieve associatie opgeroepen tussen voedsel en voeding en anderzijds worden meer indirecte aspecten van voedsel, zoals met plezier eten en sociaal eetgedrag buiten beschouwing gelaten. Onzes inziens zijn de navolgende factoren eveneens van belang voor de gezondheid en deze zouden eigenlijk ook moeten worden meegenomen.

- Timing van consumptie en de hoeveelheden ervan. In de Richtlijnen Goede Voeding 1986 en 2006 was er ook aandacht voor frequentie van consumptie van bepaalde producten/voedingsstoffen. Wordt dit aspect ook meegenomen in de algehele uiteindelijke analyse
- Chronische effecten van voedsel of voeding kunnen niet gekoppeld worden aan de eenmalige consumptie van één product maar ook niet aan kortdurende voedselpatronen. Wordt de tijdsduur van het gebruikte voedingspatroon ook meegenomen?
- Wij zijn heel benieuwd naar de afweging tussen voedingsmiddelen en voedingsstoffen en ook wellicht de interacties tussen voedingsmiddelen en voedingsstoffen en de effecten daarvan op de gezondheid.

2. Deze kanttekening vloeit eigenlijk voort uit de eerste. Naar ons idee zijn de achtergronddocumenten wel erg op zichzelfstaand en is het lastig om inzicht te krijgen in de context. Als bijvoorbeeld een effect wordt gevonden van een bepaald voedingsmiddel op het voorkomen van een bepaalde aandoening, is het erg onduidelijk hoe dat dan beoordeeld moet worden in het licht van de rest van de voeding, om welke hoeveelheden het gaat in die bepaalde context, wordt er gekeken naar de wenselijke consumptie in een voedingspatroon of de gebruikelijke consumptie, en zo verder. Wij hopen dat er nog wel

enig inzicht zal worden geboden in deze materie voordat de nieuwe Richtlijnen Goede Voeding verschijnen. Het is wat ons betreft ook onduidelijk wanneer er precies sprake is van een voedingspatroon en hoe deze wordt gedefinieerd.

3. Het buiten het bestek vallen van dit document van supplementen met andere bioactieve stoffen lijkt eveneens een aandachtspunt. We concluderen hieruit dat noch supplementen, noch levensmiddelen verrijkt met deze stoffen aan bod zullen komen in de nieuwe RGV terwijl ze wel een onderdeel uit kunnen maken van de geconsumeerde voeding. Hierdoor zou een vertekend beeld kunnen ontstaan. Wij hopen dat u op een of andere wijze tóch aan deze stoffen recht wilt doen.

4. Bij ons wordt ook de vraag opgeroepen wat de consequentie is van het niet opnemen van de verhoudingen tussen de verschillende cholesterolfracties in het bloed maar uitsluitend naar LDL-cholesterol te kijken (alleen deze is als intermediair eindpunt opgenomen). Dat dit voor de conclusies van het achtergronddocument over oliën en vetten weinig uitmaakt, wil nog niet zeggen dat het voor andere documenten die de relatie met hart- en vaatziekten in kaart brengen, ook het geval zal zijn. Wij hopen dat u hier nog naar wilt kijken en – indien enigszins mogelijk – antwoord wilt/kunt geven.

5. De keuze om alleen PubMed publicaties over de relatie tussen voedsel en/of voeding en chronische ziekten te onderzoeken, levert een incompleet beeld op. Uiteraard begrijpen we dat er op een of andere manier een afbakening moet plaatsvinden omdat er anders wel een hele grote reeks publicaties meegenomen moet worden, zelfs met het in acht nemen van de gestelde criteria aan het onderzoeksdesign. Desalniettemin zouden er belangrijke publicaties kunnen ontbreken. Daarom willen we u vriendelijk verzoeken dit punt te heroverwegen.

Vetten en oliën

Opmerkingen vooraf
Het is ons opgevallen dat er wellicht een aantal studies aan de aandacht zijn ontsnapt. We hebben derhalve bij de besproken punten een aantal additionele referenties ingevoegd.

Het is ons tevens opgevallen dat er nauwelijks iets staat opgenomen over visolie, DHA, ARA, LA en ALA. Het kan natuurlijk zijn dat deze stoffen mee zijn genomen in het achtergrond document over vis of het achtergrond over vetzuren maar dat blijkt niet uit dit specifieke document.

Regels 49-50
Het is echter niet geheel duidelijk of het alleen gaat om het gebruik van spijvetten en -oliën als zodanig, of dat het ook om het gebruik van vetten en oliën als ingrediënt van andere voedingsmiddelen gaat. Indien dit laatste het geval is, dan stellen we de commissie graag op de hoogte van het feit dat voor bepaalde voedingsmiddelen, zoals bepaalde koekproducten een stevier vet, zoals boter of hardere margarine, nodig is voor de textuur en deze niet eenvoudig door een zachte margarine vervangen kunnen worden.

Regels 59-61
"Echter, tot de jaren negentig zaten er veel transvetten in margarine. Harde margarine kon wel 15-25 gram transvet per 100 gram margarine bevatten.[1]"

Inderdaad bevatten harde margarines en sommige zachte margarines voorheen transvetten maar (veel gebruikte) dieetmargarines niet. Met de volgende aanpassing zou de zin feitelijk juister zijn:

"Echter, tot de jaren negentig zaten er veel transvetten <u>in de meeste</u> margarines. Harde margarine kon wel 15-25 gram transvet per 100 gram margarine bevatten.[1]"

Referentie:
Voedingsmiddelen analyses van de Vakgroep Humane Voeding. Deel 2. Samenstelling van Margarines en andere eetbare vetten. Landbouwuniversiteit Wageningen. Vetzuursamenstelling, trans-vetzuur- en cholesterolgehalte van margarines en andere eetbare vetten. Martijn B Katan, Peter van de Bovenkamp en Jantime H Brussaard. Maart 1991. http:// edepot.wur.nl/27298 (tabel 2)

Regel 129
Plantaardige oliën: Search (vegetable oils[mesh]) AND (meta-analysis[ptyp] OR systematic reviews[ptyp])

De literatuurstudie naar plantaardige oliën lijkt uitgevoerd met de zoektermen 'plantaardige oliën' (mesh), aangevuld met de termen 'zonnebloemolie', 'kokosolie' en 'olijfolie'. Wij denken dat hiermee mogelijk niet alle veelgebruikte plantaardige eetbare

oliën zijn gedekt, en dus wellicht een aantal studies zijn gemist. Ter illustratie, bij deze drie publicaties van studies die wij niet terugvinden in het achtergrond document, maar die wel lijken te voldoen aan de gestelde inclusie voorwaarden. Indien dit inderdaad het geval is, dan nemen we aan dat de commissie zal overwegen om de zoekstrategie te herzien, en de resulterende additionele studies in haar weging mee te nemen.

Referenties:
Kratz M, Cullen P, Kannenberg F, Kassner A, Fobker M, Abuja PM, Assmann G, Wahrburg U. "Effects of dietary fatty acids on the composition and oxidizability of low-density lipoprotein." *European Journal of Clinical Nutrition*, 56:72-81, 2002. (Koolzaad-, olijf- en zonnebloemolie)

Nydahl MC, Gustafsson I-B, Vessby B., "Lipid-lowering diets enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids but low in saturated fatty acids have similar effects on serum lipid concentrations in hyperlipidemic patients." *American Journal of Clinical Nutrition*, 59:115-122, 1994. (maïs- en olijfolie)

Sirtori CR, Gatti E, Tremoli E, Galli C, Gianfranceschi G, Franceschini G, Colli S, Maderna P, Marangoni R, Perego P, Stragliotto E. "Olive oil, corn oil, and n-3 fatty acids differently affect lipids, lipoproteins, platelets, and superoxide formation in type II hypercholesterolemia." *American Journal of Clinical Nutrition*, 56:113-122, 1992. (maïs- en olijfolie)

Regels 233-235:
Conclusie: Het vervangen van 10 energieprocent boter door 10 energieprocent zachte margarine verlaagt het LDL-cholesterol met 0,20 mmol/l.
Bewijskracht: groot

Zie hiervoor onze opmerkingen bij de regels 49-50.

Regel 251-254
"Omdat tegenwoordig de hoeveelheid transvetzuren in margarines nog veel lager is geworden, naast andere veranderingen in samenstelling, zijn de gunstige effecten die in deze meta-analyse zijn gevonden naar verwachting een onderschatting van de effecten die men tegenwoordig zou vinden."

Zoals aangegeven door de commissie, omvat de belangrijkste meta-analyse die is gebruikt om het effect van roomboter versus margarine op het LDL-cholesterol te evalueren, studies uitgevoerd in de tijd dat de meeste margarines nog transvetten bevatten.

We willen de commissie graag attenderen op een aantal meer recente gecontroleerde studies (zie referenties) waarin margarines met vrijwel geen transvetten zijn onderzocht. Deze gecontroleerde studies vergeleken commercieel verkrijgbare margarines met roomboter. Indien de studies aan de criteria van de werkwijze voldoen zouden deze studies als aanvullend bewijs kunnen worden meegenomen.

Referenties:

Cleghorn CL, Skeaff CM, Mann J, Chisholm A. Plant sterol-enriched spread enhances the cholesterol-lowering potential of a fat-reduced diet. Eur J Clin Nutr 2003;57:170-6.

Gagliardi AC, Maranhao RC, de Sousa HP, Schaefer EJ, Santos RD. Effects of margarines and butter consumption on lipid profiles, inflammation markers and lipid transfer to HDL particles in free-living subjects with the metabolic syndrome. Eur J Clin Nutr 2010;64:1141-9.

Hendriks HF, Weststrate JA, van VT, Meijer GW. Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. Eur J Clin Nutr 1999;53:319-27.

Lecerf JM, Luc G, Marecaux N et al. Small, qualitative changes in fatty acid intake decrease plasma low-density lipoprotein-cholesterol levels in mildly hypercholesterolemic outpatients on their usual high-fat diets. Int J Food Sci Nutr 2009;60 Suppl 7:151-63.

Tonstad S, Strom EC, Bergei CS, Ose L, Christophersen B. Serum cholesterol response to replacing butter with a new trans-free margarine in hypercholesterolemic subjects. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2001;11:320-6

Opmerking: bovengenoemde studies met plantensterolen verrijkte margarine in de titel bevatten ook een behandeling met normale margarine, waardoor ze wellicht relevant zijn voor dit achtergrond document.

Regel 413

Olijfolie vs. 'tarweolie': De term tarweolie is ons niet bekend. In deze studies is 'corn oil' onderzocht. Nederlandse termen hiervoor zijn maisolie of maiskiemolie.

Commentaar ontvangen per email 9 februari 2015

Geachte voorzitter van de Gezondheidsraad,

Graag wil ik u complimenteren met het houden van een commentaarronde op de Richtlijnen Goede Voeding 2015 in voorbereiding.

De Hartstichting maakt hier dankbaar gebruik van en reageert onderstaand op het achtergronddocument Vetten en oliën.

Het document beschrijft op heldere wijze de effecten van specifieke vetten en oliën onderling. Echter, dit betreft slechts een zeer beperkt onderdeel van de totale keten van vetten in de voeding, intermediaire maten, ziekte naar sterfte en kan pas goed beoordeeld worden als ook de documenten over voedingsvetzuren en voedingspatronen beschikbaar komen.

Reden om het document te beperken tot de effecten van specifieke vetten en oliën onderling is om veranderingen in andere voedingscomponenten te beperken. Dit is begrijpelijk. Echter in het document over voedingsvezel, waar dit probleem ook sterk speelt, wordt zo'n strikte beperking niet aangebracht.

In de inleiding worden diverse soorten vetten en oliën beschreven. In de zoektermen komen soorten als sojaolie, saffloerolie en koolzaadolie niet voor. Deze laatste soort is recentelijk opnieuw geïntroduceerd op de Nederlandse markt (nominatie Jaarprijs Goede Voeding) en is bestanddeel van diverse margarines.

Als intermediaire maten kiest de commissie voor bloeddruk en LDL-cholesterol. In de kwalitatief hoog aangeschreven meta-analyse van Mensink, Zock en Katan (AM J Clin Nutr 2003;77:1146-55) naar het effect van vetzuren en koolhydraten wordt gekeken naar het effect op de ratio totaal cholesterol / HDL-cholesterol. Een onderbouwing waarom in dit document niet gekeken is naar het effect op deze ratio ontbreekt. Deze is ook leidend in de NHG-richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement (2011).

Om het totale plaatje inzichtelijk te krijgen is het zinvol om ook het effect op andere intermediaire maten in kaart te brengen zoals het effect op markers van ontsteking in het bloed.

Als ziekten kiest de commissie o.a. voor beroerte. Onderscheid in bloedingen en infarcten is gewenst gezien de grote verschillen in onderliggend proces leidend tot ziekte.

Enkele detail opmerkingen:

Op pagina 10 wordt vermeld dat in studies voor 1995 zachte margarines ook transvetten bevatten. Het vervangen van 10 en% boter door zachte margarine resulteert derhalve in een verlaging van 0,2 mmol/l in LDL-cholesterol. In de conclusie op pagina 33 waarin deze bevinding opnieuw wordt vermeld –echter zonder de toelichting over het aanwezig zijn van transvetten in zachte margarine in oude studies- zou ik derhalve de verlaging tenminste 0,2 mmol/l noemen.

Uit de tekst blijkt niet duidelijk waarom een studie naar effect van zonnebloemolie met extra oliezuur in tabel 4 is opgenomen ipv tabel 5.

Blz 21 introductie bij boter start met eindpunten beroerte etc. Dat paragraaf 3.2.1 met coronaire hartziekten begint, valt dan uit de lucht.

Door de strikte werkwijze van de commissie zijn slechts weinig studies besproken. Het is de vraag of dit recht doet aan al het onderzoek op het terrein van vetten en oliën.

Gegeven de vastgestelde werkwijze, wil ik de makers van dit achtergrond document complimenteren!

Met hartelijke groet,

Dr. Ineke van Dis

Beleidsadviseur
Hartstichting

Verzonden: maandag 9 februari 2015 21:30
Aan: GR_RGV2015

Onderwerp: MVO - de ketenorganisatie voor olien en vetten_Commentaar op achtergronddocument Richtlijnen goede voeding 2015 Vetten en olien
Urgentie: Hoog

Geachte leden van de Commissie Richtlijnen goede voeding van de Gezondheidsraad,

Als bijlage treft u de reactie van MVO - de ketenorganisatie voor oliën en vetten (MVO) op het concept achtergronddocument Vetten en oliën. MVO waardeert het zeer dat de Commissie de gelegenheid heeft gegeven om inhoudelijk commentaar te leveren op o.a. het concept achtergronddocument Vetten en oliën. Hiervoor willen wij de Commissie hartelijk bedanken.

Als u nog vragen heeft dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen. Mocht u het op prijs stellen dan zijn wij uiteraard graag bereid om een en ander mondeling toe te lichten.

Wij wensen de Commissie veel succes bij het afronden van dit werk.

Met vriendelijke groet,

Janneke van der Bijl
Voeding en Gezondheid

Louis Braillelaan 80
2719 EK Zoetermeer

www.mvo.nl

MVO - de ketenorganisatie voor oliën en vetten

Woord vooraf

MVO – de ketenorganisatie voor oliën en vetten wil op de eerste plaats de Commissie hartelijk bedanken voor de geboden mogelijkheid om een reactie te geven op de achtergronddocumenten voor de Richtlijnen Goede Voeding 2015 en voor inzage in de werkwijze. Wij waarderen het zeer dat de Commissie voor deze transparante aanpak heeft gekozen en bij dezen maken wij graag gebruik van de gelegenheid tot het geven van commentaar.

MVO wil daarbij wel aangeven het te betreuren het dat de Commissie, voordat ze haar wetenschapsevaluaties begon, haar werkwijze niet ter informatie openbaar heeft gemaakt en niet de gelegenheid heeft gegeven om hierop commentaar te leveren. Die werkwijze bepaalt immers in belangrijke mate de argumenten waarop de Commissie haar conclusies baseert. Daarom willen we toch graag gebruik maken van deze gelegenheid om onze visie op de werkwijze ter overweging aan de Commissie voor te leggen. We willen daarbij met name aandacht vragen voor de motivatie van onze opvatting dat bij de evaluatie van de studieresultaten ook het plasma HDL-cholesterol zou moeten worden meegenomen, bij voorkeur in relatie tot het LDL-cholesterol. Onze visie op de werkwijze hebben we als bijlage toegevoegd aan het commentaar (zie pagina 5 t/m 8).

Onze reactie is grotendeels opgesteld door Gerard Hornstra (Prof. Em. Experimental Nutrition, Maastricht University), een van de leden van de Wetenschappelijke Advies Commissie (WAC) van MVO in samenwerking met het MVO- bureau en haar leden. Imace-NL onderschrijft het commentaar.

We kijken met belangstelling uit naar de volgende achtergrond documenten en willen daarbij nog opmerken dat het achtergronddocument Vetten en oliën pas goed kan worden beoordeeld als het achtergronddocument over voedingsvetzuren ook is gepubliceerd.

Wij wensen de Commissie veel succes bij het afronden van dit werk.

Commentaar Achtergronddocument 'Oliën en Vetten'

Algemeen: in het rapport worden de beschikbare studies gebruikt die voldoen aan de criteria zoals opgesteld in het rapport Werkwijze van de Commissie Richtlijnen goede voeding 2015. In het achtergronddocument wordt niets gezegd over het ontbreken van goede gecontroleerde experimenten van voedingsmiddelen en -patronen met chronische ziekten als eindpunt. De Commissie zou in een aanbeveling kunnen opnemen dat op dit soort onderzoek de komende jaren de nadruk zou moeten liggen. Alleen dan kunnen we de relatie tussen voeding en chronische ziekten beter onderbouwen.

49/50: Kan de Commissie verduidelijken of het alleen gaat om het gebruik van spijsvetten en -oliën als zodanig, of ook om het gebruik van deze voedingsmiddelen als ingrediënt van andere voedingsmiddelen?

59/61 Het is juist dat in het verleden harde margarines en enkele zachte margarines transvetzuren bevatten. Echter, de veel gebruikte dieetmargarines bevatten geen transvetzuren. Daarom willen wij de Commissie vragen deze zin aan te passen.

61/65: Hier wordt gezegd dat 'transvetten *nog ongezonder* zijn dan verzadigde vetzuren' en dat de samenstelling van margarine *verbeterd* is door 'meer onverzadigde en minder verzadigde' vetzuren. Uit deze passage zou kunnen worden geconcludeerd dat de Commissie verzadigde vetzuren ongezond vindt en onverzadigde vetzuren beter dan verzadigde, nog vóórdat zij het betreffende onderzoek heeft geëvalueerd. Om een dergelijke misvatting geen kans te geven lijkt het verstandig deze paragraaf aan te passen.

90/91: De zin *'Canolaolie is gemaakt van raapolie of koolzaadolie'* graag vervangen door *'Canola is een type raap- of koolzaadolie'*.

110/113: (Deze opmerking is gerelateerd aan de opmerking bij 49/50). Het bevreemdt ons dat palmolie niet als relevant wordt aangemerkt. Zoals onlangs door de Hoge Gezondheidsraad van België gerapporteerd (Advies 8464) is palmolie 'de meest verbruikte plantaardige olie en de voornaamste bron van vetten wereldwijd'.
Crédoc heeft de palmolieconsumptie in Frankrijk berekend op 2.8 g/dag (Alliance francaise pour une huile de palme durable, Communique de Presse du 131/10/14). Dit is bij een totaal verbruik van palmolie ('mainly food, but also personal care and oleochemicals') in Frankrijk van 295 KT per jaar (The Economic Impact of Palm Oil Imports in the EU, 15 October 2014, Europe Economics, Chancery House, 53-64 Chancery Lane, London WC2A 1QU, www.europe-economics.com). In Nederland is dit verbruik 600 KT hetgeen, bij een gebruikspatroon vergelijkbaar met dat in Frankrijk, een palmolieconsumptie betekent van ruim 5.6 g/d. Dat is meer dan het dubbele van de consumptie van olijf- en sojaolie vermeld in tabel 1, en meer dan het 10-voudige van de inname van zonnebloemolie.
Ook zijn andere oliën en vetten, bijvoorbeeld dierlijke oliën en vetten (varkensvet, rundvet etc.), niet meegenomen. Kan de Commissie deze beslissing toelichten en mogelijk herzien?

115/117: Het is niet zonder meer duidelijk welke inname in de tabel wordt weergegeven. De inname van alle vetten en oliën gezamenlijk inclusief de inname van een aantal vetten en oliën die afzonderlijk worden genoemd?
Dagelijkse consumptie van boter, olijfolie, sojaolie en zonnebloemolie is elk minder dan 2 gram per dag. Vetten en oliën totaal zo'n 20-30 gram per dag. Het verschil in margarine en halvarine is resp. 5 en 12 g/d. Dan blijft er echter nog een aanzienlijke rest. Kan de Commissie aangeven waaruit die rest bestaat?

143/145: Het is niet zonder meer duidelijk waarom voor effecten op het LDL-cholesterol de meta-analyse van Mensink e.a. (2003) als basis genomen is. Deze analyse is namelijk gericht op vetzuren en vetzuurgroepen en op een vergelijking daarvan met koolhydraat, terwijl de commissie zich richt op een directe vergelijking tussen oliën en vetten onderling (zie regel 161). Bedoelt de Commissie wellicht dat zij bij de studieselectie dezelfde methode heeft gevolgd als Mensink en medewerkers? Wij stellen een nadere toelichting op prijs.

151/158: Door aandacht te besteden aan kokosolie gaat de Commissie in tegen haar werkwijze om zich bij RCT's van intermediairen uitsluitend te richten op meta-analyses en reviews. Wij kunnen ons niet voorstellen dat de huidige belangstelling voor kokosolie als 'superfood' hiervoor het enige argument is. Daarom willen wij de Commissie vragen hierop een nadere toelichting te geven.

162/164: Het is niet geheel duidelijk waarom 'RCT's naar effecten [ ] op hart- en vaatziekten en intermediaire uitkomstmaten' alleen dan in de evaluatie worden meegenomen 'als er ten minste twee RCT's beschikbaar waren die dezelfde vetten met elkaar vergeleken'. Is dit omdat dan geen uitspraak kan worden gedaan over de heterogeniteit van de uitkomsten? Waarom geldt deze beperking overigens alleen voor studies met betrekking tot intermediaire uitkomstmaten van hart- en vaatziekten? Of geldt het ook voor studies naar andere intermediaire uitkomstmaten? Dezelfde opmerking betreft de evaluatie van het cohortonderzoek (regel 174/175). Door deze werkwijze wordt onzes inziens veel interessant onderzoek buiten beschouwing gelaten. Bovendien wordt hierdoor de mogelijkheid onbenut gelaten om nieuwe ontwikkelingen in een vroeg stadium te signaleren. Om aan deze bezwaren tegemoet te komen, pleiten wij ervoor dat enkelvoudige studies in een aparte paragraaf aan de orde komen, ook al worden ze niet meegenomen in de conclusies van de Commissie.

169: Wij vroegen ons aanvankelijk af wat de relevantie is van een vergelijking tussen olijfolie en tarweolie. Bij nadere beschouwing blijkt het echter niet om tarweolie te gaan maar om maïsolie. Zie daarom 413/440.

193/194: Zou de Commissie nader kunnen toelichten waarom zij, in relatie tot ziekteuitkomsten één publicatie voldoende vindt voor evaluatie?

201/212: Er zijn verschillende -vaak plausibele- redenen waarom de Commissie de meta-analyse van Fattore niet heeft meegenomen in haar evaluatie van palmolie. Het heterogeniteitsargument achten wij echter niet consistent gezien de acceptatie van een andere meta-analyse, waarin de heterogeniteit ook niet onderzocht is. Met het oog op het belang van palmolie voor de voedingsmiddelenindustrie is het daarom naar onze mening van belang op zoek te gaan naar afzonderlijke palmoliestudies die voldoen aan de criteria van de Commissie. Daarom pleiten wij ervoor palmolie alsnog in de zoekstrategie van de Commissie op te nemen. Als een 'klein' product als kokosolie belangrijk genoeg wordt geacht om de werkwijze aan te passen, dan zou dat voor een belangrijke voedingsolie als palmolie zeker moeten gelden.
Indien de Commissie daar prijs op stelt reiken wij haar graag een voorlopige evaluatie aan van de bestaande palmolie RCT's.

251/ 254: De studies die door de Commissie zijn meegenomen zijn uitgevoerd in de tijd dat de meeste margarines nog transvetzuren bevatten. Er zijn nu recentere studies beschikbaar met margarines met vrijwel geen transvetzuren. Mocht de Commissie deze studies graag inzien, dan horen wij dit graag, en zullen wij deze studies toesturen.

261: Wij adviseren de Commissie toe te voegen om welke zonnebloemolie het hier gaat; de 'klassieke' variëteit (met veel linolzuur) of de variëteit met een hoog oliezuurgehalte?

282/311: Het bloeddrukonderzoek is uitgevoerd bij hypertensieve patiënten en/of bij een (zeer) oude bevolkingsgroep. De werkwijze beperkt de evaluatie van dit soort studies echter tot de algemene bevolking (zie werkwijze paragraaf 5.2). Het is dan ook onduidelijk hoe deze resultaten t.z.t. te vertalen zijn naar de 'algemene bevolking' waarop de Richtlijnen betrekking hebben.

321/322: Zoals hieronder wordt toegelicht stellen wij voor deze conclusie als volgt te veranderen: 'Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over ... etc.'.

340/355: Hier gaat het om proefpersonen 'met een verhoogd cholesterolgehalte'. Bovendien betreft dit een studie met een afwijkende zonnebloemolie 'met extra oliezuur ('mid-oleic sunflower oil; NuSun)'. Omdat deze olie niet in een tweede studie met olijfolie is vergeleken, zou volgens de werkwijze deze studie eigenlijk niet in de evaluatie kunnen worden meegenomen. Mede met het oog op de ten dele atypische onderzoekspopulaties en het gebruik van zowel vierge als 'gewone' olijfolie, zou naar onze mening de conclusie dan ook moeten luiden dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen.

413/446: Wij herinneren de Commissie er aan om in deze paragraaf 'tarweolie' te vervangen door 'maïsolie'.

508: Wij suggereren toevoeging van het type beroerte (ischemisch of hemorragisch).

519/560: Naar onze mening is correctie voor cholesterol (regel 535) of LDL-cholesterol (regel 550/551) in deze meta-analyses niet toelaatbaar. De betreffende studies zouden daarom kunnen worden weggelaten. Zie ook Scarborough, P., et al. (2010). "Meta-analysis of effect of saturated fat intake on cardiovascular disease: overadjustment obscures true associations." Am J Clin Nutr 92(2): 458-459; author reply 459.

573/589: Het is wellicht raadzaam om toe te voegen dat de betreffende meta-analyse geen onderscheid maakt tussen ischemische en hemorragische beroerte.

758: De stroke meta-analyse van referentie 65 omvat in feite drie studies: de genoemde en besproken twee én de PREDIMED trial, die niet besproken wordt, maar in feite de suggestie van beide cohortstudies ondersteunt. Het is wellicht verstandig te herhalen waarom deze laatste studie nu niet wordt meegenomen (zie regel 213/229).

764: Zou de correctie voor bloeddruk in beide cohortstudies geen reden moeten zijn om deze studies buiten beschouwing te laten?

Bijlage: MVO Visie Werkwijze

Pagina 6, hoofdstuk 1.1. (6/1.1.)
De Richtlijnen goede voeding zijn gericht op de algemene bevolking. Die 'algemene bevolking' is de laatste decennia zeer divers geworden. Etnische verschillen tussen bevolkingsgroepen resulteren in belangrijke verschillen in voedingspatronen en in de inname van voedingsstoffen en voedingsmiddelen. Het is onduidelijk of en zo ja hoe de Commissie hiermee in de bepaling van de blootstelling rekening heeft gehouden.

11/2.3.
In de achtergronddocumenten worden de resultaten van cohort- en interventieonderzoek afzonderlijk geëvalueerd. RCT's leveren conclusies op met betrekking tot effecten, cohortstudies resulteren in conclusies over verbanden. Hoe de Commissie de bewijskrachtniveaus daarvan vaststelt is echter niet duidelijk en zou nader toegelicht kunnen worden. Dit is te meer belangrijk omdat deze procedure afwijkt van die van drie vergelijkbare commissies.

17/4.2. Ziekte en sterfte
Hier wordt gesproken van 'specifieke voedingsfactoren'. Het is niet duidelijk wat daaronder wordt verstaan. Voedingsstoffen en voedingsmiddelen samen?
Bij specifieke voedingsfactoren wordt 'sterfte' ongeacht de doodsoorzaak (= total mortality?) niet meegenomen, 'omdat die niets zegt over de etiologie van individuele ziekten'. Wij betreuren deze beslissing van de Commissie omdat in de internationale discussie m.b.t. bijvoorbeeld verzadigd vet deze uitkomstmaat een belangrijke plaats inneemt.

18-20/4.3. Intermediaire uitkomstmaten
Intermediaire uitkomstmaten moeten aan zeer strenge voorwaarden/eisen voldoen om als zodanig door de Commissie te worden geaccepteerd. In navolging van het Institute of Medicine (IoM) heeft de Commissie besloten dat alleen LDL-C, bloeddruk en lichaamsgewicht aan deze voorwaarden voldoen. Toepassing van de IoM eisen voor LDL-C gelden nadrukkelijk voor de setting van geneesmiddelenonderzoek. De Commissie past ze echter ook toe in haar evaluatie van het voedingsonderzoek en gaat daarmee voorbij aan de beperking die door de IoM aan het gebruik van deze intermediair is gesteld. Wij willen de Commissie vragen hierop een verklarende toelichting te geven.

LDL-cholesterol (LDL-C)
De acceptatie van LDL-C als intermediair voor het cardiovasculair risico vereist onder meer het bewijs dat veranderingen in de LDL-C concentratie parallel lopen met veranderingen in het cardiovasculair risico. Aan deze eis wordt volgens het IoM voldaan door de bewezen parallelliteit van statine-effecten op LDL-C en cardiovasculair risico. Statines hebben echter een groot aantal zogenaamde 'pleiotrope' effecten en sommige daarvan hebben bewezen LDL-onafhankelijk effecten op het cardiovasculair risico, waaronder een HDL-verhogende invloed (P. J. Barter, Brandrup-Wognsen, Palmer, & Nicholls, 2010). Daarom is het op z'n minst twijfelachtig of met de verwijzing naar de statine effecten op LDL-C en cardiovasculair risico wel ten volle wordt voldaan aan het vereiste bewijs voor de LDL-C afhankelijkheid van het cardiovasculair risico. Een nadere toelichting lijkt hier op z'n plaats.
Terecht wijst het IoM op het feit dat verlaging van het LDL-C niet onder alle omstandigheden en niet altijd proportioneel gerelateerd is aan een vermindering van het cardiovasculair risico, maar omdat de etiologie van coronaire hartziekten zeer complex is, is het IoM van mening dat 'one biomarker is unlikely to ever be a perfect surrogate endpoint for use in CVD clinical trials' (referentie 29, p 164) en dat 'a single biomarker (e.g. LDL-C or HDL-C) may be insufficient to accurately predict CVD risk for all patients' (referentie 29, p 166). In feite suggereert het IoM hiermee dat voor cardiovasculaire ziekten meerdere intermediairen *in onderlinge samenhang* van nut kunnen zijn. Deze visie wordt op heldere wijze onderbouwd door Knopp en medewerkers (Knopp, Paramsothy, Atkinson, & Dowdy, 2008).

Het plasma HDL-C gehalte lijkt de ideale kandidaat voor zo'n additioneel intermediair vanwege de consistente negatieve relatie met het cardiovasculair risico (Gordon et al., 1989), zelfs bij zeer lage plasma LDL-C concentraties (P. Barter et al., 2007). Desondanks heeft de Commissie helaas besloten deze variabele niet als intermediair mee te nemen. Dit wordt echter niet vermeld en dus ook niet gemotiveerd, maar is vermoedelijk gebaseerd op de visie van het IoM dat 'there is no evidence that HDL-raising interventions can improve [cardiovascular] outcomes' (referentie 29, p. 160).
Deze visie wordt door het IoM overigens niet toegelicht, maar lijkt wel door enkele meta-analyses te worden bevestigd (Briel et al., 2009; Kaur et al., 2014). Wij wijzen er echter op dat voor een effect op het cardiovasculaire risico de HDL *functionaliteit* minstens zo belangrijk lijkt als de HDL *concentratie*. Zo blijkt met name voor het 'reverse cholesterol transport' sterk negatief geassocieerd te zijn met zowel prevalentie (Khera et al., 2011) als incidentie (Rohatgi et al., 2014) van cardiovasculaire problemen. Daarnaast zijn HDL deeltjes ook in gunstige zin van invloed op, respectievelijk betrokken bij, andere processen en condities die mede bepalend zijn voor het cardiovasculaire risico, zoals ontsteking, oxidatieve stress en hemostase en trombose (Mahdy Ali, Wonnerth, Huber, & Wojta, 2012; Perez-Mendez, Pacheco, Martinez-Sanchez, & Franco, 2014). Gezien ook de breed gedragen opvatting dat verhoging van het 'goede cholesterol' (o.a. door sporten) bijdraagt aan vermindering van het hart-vaat risico en de belangrijke rol die dit tot nu toe heeft ingenomen bij de voorlichting van de bevolking, verzoeken wij de Commissie haar beslissing om HDL niet mee te nemen als intermediair te herzien.
Mede met het oog op het belang van onderling samenhangende intermediairen (zie boven) pleiten wij er voor dat HDL-C in samenhang met het LDL-C in de evaluatie wordt meegenomen in de vorm van de LDL-C/HDL-C ratio.

Ten aanzien van het cardiovasculair risico voldoet deze ratio aan alle eisen die aan een intermediair gesteld worden. Niet alleen is ze in cohortstudies significant en positief gerelateerd aan het cardiovasculair risico en is de voorspellende potentie hoger dan van LDL-cholesterol alléén (Kinosian, Glick, Preiss, & Puder, 1995), maar interventies die het LDL-C verlagen en tegelijkertijd het HDL-C ongemoeid laten, verhogen, of in geringe mate verlagen hebben per definitie ook een verlagend effect op deze ratio. Dit is o.a. het geval bij interventie met statines (zie boven) en als de statine-effecten -ondanks de daargenoemde nuanceringen- voldoen om LDL-C als intermediair toe te laten, dan zou dat ook voor de LDL-C/HDL-C ratio moeten gelden.
Wij menen dan ook dat deze ratio als intermediair kan worden toegelaten in de evaluatie van de Commissie en dat het huidige achtergronddocument (en de nog volgende documenten waarin dat relevant kan zijn) daarop zou kunnen worden aangepast.

21-22/4.4. en 23/5.1. Uitkomstmaten en literatuuronderzoek
Verwijzing naar paragraaf 3.4.4. is wellicht een vergissing, omdat deze paragraaf niet bestaat.
Achtergronddocumenten zijn zo veel mogelijk gebaseerd op resultaten van gepoolde analyses (zie 23/5.1), meta-analyses en systematische reviews. Dit geldt met name voor RCT's met intermediairen als uitkomstmaat. De motivatie hiervoor blijkt uit 23/5.1: deze aanpak 'helpt de commissie om de hoeveelheid werk hanteerbaar te houden'.
De Commissie gaat hier onzes inziens echter voorbij aan de beperkingen die deze aanpak met zich meebrengt (Bartolucci & Hillegass, 2010; Pogue & Yusuf, 1998); zie voor meer specifiek commentaar 24/5.3).

24/5.3 Onderzoekstypen
'Wanneer er geen (goede) meta-analyses beschikbaar zijn beschrijft de Commissie de originele RCT's.' Dit betreft uitsluitend 'RCT's die incidentie van ziekte of sterfte door ziekte als uitkomstmaat hebben'. Andere RCT's over 'onderwerpen waarover geen meta-analyse of systematische review is gepubliceerd blijven buiten beschouwing'.
De inhoudelijke consequentie hiervan is dat aan nieuwe onderzoeksgebieden geen aandacht kan worden geschonken en, nog belangrijker, dat belangrijke studies niet aan de orde komen omdat er op het betreffende onderzoeksgebied (nog) geen of geen acceptabele samenvattende

analyses zijn verschenen. Dit laatste blijkt bijvoorbeeld het geval te zijn bij de evaluatie van het onderzoek naar de effecten van palmolie, de meest gebruikte plantaardige voedingsolie ter wereld. In het commentaar op het achtergronddocument 'Oliën en vetten' zijn we hier al nader op ingegaan.
Wij wijzen de Commissie er op dat het onderscheid tussen 'goede' en 'niet goede' analyses/reviews de beschrijving vereist van kwaliteitseisen waaraan het betreffende onderzoek dient te voldoen. Omdat een dergelijke beschrijving niet wordt gegeven, willen we de Commissie vragen deze alsnog toe te voegen.

26/6.1. Samenvattende standaardtabellen
Bij matige en aanzienlijke heterogeniteit wordt eenzelfde p-waarde vermeld ($p<0.10$).

26-27/6.2. Keuze uit vier opties
De commissie kiest er voor strenge eisen te stellen aan de studies waarop haar adviezen straks worden gebaseerd. Wij begrijpen deze keuze als het gaat om aanbevelingen gebaseerd op optie 1. Echter door geen of nauwelijks aandacht te schenken aan onderzoek dat niet aan alle voorwaarden voldoet, kunnen belangrijke ontwikkelingen in een vroeg stadium worden gemist, waardoor preventie-tijd wordt verloren als deze ontwikkelingen later van wezenlijk belang blijken te zijn. Daarom pleiten wij voor een vijfde conclusie-optie in de achtergronddocumenten, gebaseerd op 'additioneel onderzoek' dat dan mogelijk niet aan alle methodologisch eisen voldoet, maar dat wel duidelijke aanwijzingen oplevert voor een toekomstig belang van de studieresultaten. Eventueel zou deze optie, gecombineerd met opties 2, 3 en/of 4 toch aanleiding kunnen zijn voor een 'voorlopige aanbevelingen' die jaarlijks zouden kunnen worden ge-update.

Literatuur

Barter, P., Gotto, A. M., LaRosa, J. C., Maroni, J., Szarek, M., Grundy, S. M., . . . Treating to New Targets, I. (2007). HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med, 357*(13), 1301-1310. doi: 10.1056/NEJMoa064278

Barter, P. J., Brandrup-Wognsen, G., Palmer, M. K., & Nicholls, S. J. (2010). Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res, 51*(6), 1546-1553. doi: 10.1194/jlr.P002816

Bartolucci, A. A., & Hillegass, W. B. (2010). Overview, Strengths, and Limitations of Systematic Reviews and Meta-Analyses. In F. Chiapelli, X. M. Caldeira Brant, N. Neagos, O. O. Oluwadara, & M. H. Ramchandani (Eds.), *Evidence-Based Practice: Toward Optimizing Clinical Outcomes* (pp. 251). Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010.

Briel, M., Ferreira-Gonzalez, I., You, J. J., Karanicolas, P. J., Akl, E. A., Wu, P., . . . Guyatt, G. H. (2009). Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *Bmj, 338*, b92.

Gordon, D. J., Probstfield, J. L., Garrison, R. J., Neaton, J. D., Castelli, W. P., Knoke, J. D., . . . Tyroler, H. A. (1989). High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation, 79*(1), 8-15.

Kaur, N., Pandey, A., Negi, H., Shafiq, N., Reddy, S., Kaur, H., . . . Malhotra, S. (2014). Effect of HDL-raising drugs on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-regression. *PLoS One, 9*(4), e94585. doi: 10.1371/journal.pone.0094585
PONE-D-13-47473 [pii]

Khera, A. V., Cuchel, M., de la Llera-Moya, M., Rodrigues, A., Burke, M. F., Jafri, K., . . . Rader, D. J. (2011). Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med, 364*(2), 127-135. doi: 10.1056/NEJMoa1001689

Kinosian, B., Glick, H., Preiss, L., & Puder, K. L. (1995). Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks in men by changes in levels and ratios. *J Investig Med, 43*(5), 443-450.

Knopp, R. H., Paramsothy, P., Atkinson, B., & Dowdy, A. (2008). Comprehensive lipid management versus aggressive low-density lipoprotein lowering to reduce cardiovascular risk. *Am J Cardiol, 101*(8A), 48B-57B. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.038

Mahdy Ali, K., Wonnerth, A., Huber, K., & Wojta, J. (2012). Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol--current therapies and future opportunities. *Br J Pharmacol, 167*(6), 1177-1194. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02081.x

Perez-Mendez, O., Pacheco, H. G., Martinez-Sanchez, C., & Franco, M. (2014). HDL-cholesterol in coronary artery disease risk: function or structure? *Clin Chim Acta, 429*, 111-122. doi: S0009-8981(13)00485-3 [pii]
10.1016/j.cca.2013.12.001

Pogue, J., & Yusuf, S. (1998). Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet, 351*(9095), 47-52. doi: 10.1016/S0140-6736(97)08461-4

Rohatgi, A., Khera, A., Berry, J. D., Givens, E. G., Ayers, C. R., Wedin, K. E., . . . Shaul, P. W. (2014). HDL Cholesterol Efflux Capacity and Incident Cardiovascular Events. *N Engl J Med, 371*(25), 2383-2393. doi: 10.1056/NEJMoa1409065

Aan de Gezondheidsraad, Den Haag, 9 februari 2015
t.a.v. de voorzitter Prof dr W A van Gool
Postbus 16052
2500 BB Den Haag

Geachte heer Van Gool,

De Nederlandse Zuivel Organisatie maakt graag gebruik van de door u geboden mogelijkheid te reageren op de door de Gezondheidsraad op haar website gepubliceerde stukken van 13 januari 2015.

In het achtergronddocument Vetten en Oliën staat in regel 49/50 dat het document specifiek betrekking heeft op producten zoals gebruikt door consumenten. In regel 95 staat dat boter 66% verzadigde vetzuren bevat. Dit leidt tot verwarring wanneer men de NEVO-tabel raadpleegt over het verzadigd vetgehalte van boter; hier vindt men dat boter 81% vet bevat en 53% verzadigde vetzuren. De verwarring over gehalten aan verzadigd vet, uitgedrukt per 100 g vet of per 100 g product, kan worden opgeheven door het gebruik van de meest recente waarden uit de NEVO-tabel op productniveau.

Dit is in lijn met de geciteerde meta-analyse van Zock en Katan (1997) uitgevoerd naar het effect van isocalorische vervanging van boter door harde of zachte margarine, op totaal cholesterol, LDL- en HDL-cholesterol (regels 237-239);de meeste margarines waren commercieel verkrijgbaar (regel 241). Het ligt verder voor de hand in de uiteindelijke analyse rekening te houden met de effecten die te verwachten zijn op basis van de gebruikelijke inname van boter versus zachte margarines.

Aan de hand van de meta-analyses van Mensink *et al.* (2003) en Zock en Katan (1997) wordt ingegaan op de effecten van de verschillende vetzuren op LDL. In beide meta-analyses worden echter zowel LDL als Totaal Cholesterol /HDL (TC/HDL) als biomerkers gebruikt. Het is inderdaad niet ongebruikelijk om in meta-analyses over beide risicofactoren te spreken en vertaalslagen te maken naar de ziektelast (1-3). Hoewel de keuze voor LDL als biomerker in het Werkwijze document besproken is, hechten wij eraan dat in het uiteindelijke document Richtlijnen Goede Voeding beargumenteerd wordt waarom gekozen is voor LDL en niet voor TC/HDL of beide.

Relevant in dit verband, maar ook in relatie tot de conclusie die uit de gebruikte meta-analyses getrokken wordt voor de vergelijking van boter met margarine, is de studie van Hjerpsted *et al* (4). In deze RCT levert 13 E% vervanging door boter ten opzichte het gebruikelijke dieet een verschillend resultaat op voor veranderingen in LDL-C of TC/HDL; de hoeveelheid boter die in deze interventie gebruikt wordt is een factor 5 hoger dan de P95-inname van de Nederlandse consumptie.

Wij danken u voor de geboden gelegenheid deze punten onder uw aandacht te brengen.

Met vriendelijke groeten,

Prof dr Gerrit J Hiddink
Manager Research Nutrition & Health
P.O. Box 93044, 2509 AA The Hague, The Netherlands
Benoordenhoutseweg 46, 2596 BC The Hague, The Netherlands

1.Mozaffarian D et al. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS Med. 2010 March 23;7(3):e1000252. doi: 10.1371/journal.pmed.1000252.

2. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet. 2007 Dec 1;370(9602):1829-39.

3. Micha R & Mozaffarian D. Saturated fat and cardiometabolic risk factors, coronary heart disease, stroke, and diabetes: a fresh look at the evidence. Lipids 2010,45: 893-905

4. Hjerpsted J et al. Cheese intake in large amounts lowers LDL-cholesterol concentrations compared with butter intake of equal fat content. Am J Clin Nutr. 2011 Dec;94(6):1479-84. doi: 10.3945/ajcn.111.022426. Epub 2011 Oct 26.

Van: Caroline van Rossum
Verzonden: maandag 9 februari 2015 22:35
Aan: Javanmardi, M. (Mitra)
CC: Spaaij, C.J.K. (Caroline); Weggemans, R.M. (Rianne)
Onderwerp: Re: Commentaarronde Richtlijnen goede voeding 2015

Beste collega's van de GR,

Hierbij stuur ik jullie de reacties vanuit het RIVM op de documenten in de eerste commentaarronde ..

Succes met de wijzigingen.

Groetjes Caroline

Caroline van Rossum, PhD
Centre for Nutrition, Prevention and Health Services
National Institute for Public Health and the Environment
PO Box 1
3720 BA Bilthoven
The Netherlands
See http://www.voedselconsumptiepeiling.nl for information on the Dutch food consumption surveys
See http://www.rivm.nl/nevo for information on the Dutch food composition database

Reactie RIVM op concept-achtergrondrapporten RGV

dd 2 februari 2015

Vetten en oliën
- Klopt het dat er geen bewijs is voor het margarine versus olie?
- Dat boter en margarines een belangrijke bron zijn voor vitamine A en D komt niet aan bod.
- Bij consumptiecijfers vermelden dat het gemiddelde van 2 dagen is.
- In regel 629 2e "concludeert" kan weg.

Van: Elk, Kathelijn-van
Verzonden: maandag 9 februari 2015 18:28
Aan: GR_Webmaster; Javanmardi, M. (Mitra)
Onderwerp: Commentaar Unilever achtergronddocumenten Richtlijnen goede voeding 2015

Beste commissie van de Gezondheidsraad, beste Mitra,

Wij danken de commissie voor de inzage in de werkwijze en achtergronddocumenten voor de Richtlijnen Goede Voeding 2015. Bij dezen maken wij graag gebruik van de gelegenheid tot het geven van commentaar op verschillende achtergronddocumenten.

In de bijlage vindt u het Unilever commentaar op de volgende achtergronddocumenten:

- 'Granen en graanproducten', gecombineerd met 'Voedingsvezel'
- 'Thee'
- 'Vetten en oliën'

Daarnaast hebben we nog een vraag gerelateerd aan het achtergronddocument over supplementen.
Regel 80-81:
Supplementen met andere bioactieve stoffen zoals flavonoïden, fytosterolen, terpenen en probiotica, vallen buiten het bestek van dit document.
Graag zouden we van de commissie vernemen in welk achtergrond document supplementen of voedingsmiddelen verrijkt met deze genoemde bioactieve stoffen, wel zullen worden behandeld.

Wij wensen de commissie veel succes met de komende fases van dit belangrijke werk, en kijken met belangstelling uit naar de volgende achtergronddocumenten.
Mocht u van de genoemde referenties de abstract of de volledige publicatie ontvangen, dan verneem ik dat graag, ook indien er overige vragen zijn.

Met vriendelijke groet,

Kathelijn van Elk

Unilever

Kathelijn van Elk Nutrition and Health Manager

INTRODUCTIE:

Wij danken de commissie voor de inzage in de werkwijze en achtergronddocumenten voor de Richtlijnen Goede Voeding 2015. Bij dezen maken wij graag gebruik van de gelegenheid tot het geven van commentaar op het achtergronddocument Vetten en oliën.

We complimenteren de commissie met de systematische en uitgebreide werkwijze voor de nieuwe richtlijnen. Wij verwelkomen de afstemming van de conclusies met internationale richtlijnen. Het is in onze ogen erg belangrijk dat voedingsadviezen breed worden gedragen. Internationale eenduidigheid in adviezen voor de bevolking verschaft ook de voedingsmiddelenindustrie duidelijke richtingen voor het verbeteren van producten.

Wij waarderen de grondige evaluatie en weging van verschenen literatuur tot juli 2014. Dit In acht nemend, hebben we opgemerkt dat er in het literatuuronderzoek wellicht toch een aantal studies aan de aandacht zijn ontgaan. Omdat de commissie aan volledigheid hecht (binnen de kaders van de werkwijze), brengen wij deze graag onder uw aandacht.

Wij respecteren dat de commissie heeft besloten haar werkwijze niet voor commentaar open te stellen, desalniettemin hadden we hier wel graag de gelegenheid toe gehad. Dit daargelaten, roept de werkwijze toch een vraag op welke wij u graag ter overweging willen meegeven. Dit betreft de intermediaire eindpunten die voor evaluatie van het bewijs worden gebruikt, met name de consequentie van het niet in ogenschouw nemen van HDL-cholesterol of de totaal/HDL-cholesterolverhouding als sterke voorspeller van coronaire hartziekten.

Voor conclusies van het huidige achtergrond document waarin vetten en oliën met elkaar vergeleken worden zal het weinig uitmaken of men naast LDL-cholesterol ook HDL-cholesterol of de totaal/HDL-cholesterol verhouding in de evaluatie betrekt. Ongetwijfeld heeft de commissie hier over nagedacht, maar wij denken dat dit wel consequenties zal hebben voor de consistentie van het bewijs voor effecten van vetzuren op hart- en vaatziekten (aanstaande achtergronddocument).

Wij ondersteunen dat de commissie voor onderbouwing van richtlijnen over voedingsvetten zowel het bewijs voor invloed van voedingsmiddelen (Vetten en oliën, dit achtergronddocument) alsook dat voor invloed van voedingsstoffen (vetzuren) in beschouwing neemt. Wij wensen de commissie veel succes met de laatste fases van dit belangrijke werk, en kijken met belangstelling uit naar volgende achtergronddocumenten.

GEDETAILEERD COMMENTAAR:

- Regel 59-61
  "Echter, tot de jaren negentig zaten er veel transvetten in margarine. Harde margarine kon wel 15-25 gram transvet per 100 gram margarine bevatten.[1]"

Inderdaad bevatten harde margarines en sommige zachte margarines voorheen transvetten maar (veel gebruikte) dieetmargarines niet. Met de volgende aanpassing zou de zin feitelijk juister zijn:

"Echter, tot de jaren negentig zaten er veel transvetten in de meeste margarines. Harde margarine kon wel 15-25 gram transvet per 100 gram margarine bevatten.[1]"

Referentie:

- Voedingsmiddelen analyses van de Vakgroep Humane Voeding. Deel 2. Samenstelling van Margarines en andere eetbare vetten. Landbouwuniversiteit Wageningen. Vetzuursamenstelling, trans-vetzuur- en cholesterolgehalte van margarines en andere eetbare vetten. Martijn B Katan, Peter van de Bovenkamp en Jantime H Brussaard. Maart 1991. http://edepot.wur.nl/27298 (tabel 2)

- Regel 129
  Plantaardige oliën: Search (vegetable oils[mesh]) AND (meta-analysis[ptyp] OR systematic reviews[ptyp])

  De literatuurstudie naar plantaardige oliën lijkt uitgevoerd met de zoektermen 'plantaardige oliën' (mesh), aangevuld met de termen 'zonnebloemolie', 'kokosolie' en 'olijfolie'. Wij denken dat hiermee mogelijk niet alle veelgebruikte plantaardige eetbare oliën zijn gedekt, en dus wellicht een aantal studies zijn gemist. Ter illustratie, bij deze drie publicaties van studies die wij niet terugvinden in het achtergrond document, maar die wel lijken te voldoen aan de gestelde inclusie voorwaarden. Indien dit inderdaad het geval is, dan nemen we aan dat de commissie zal overwegen om de zoekstrategie te herzien, en de resulterende additionele studies in haar weging mee te nemen.

  Referenties:

  - Kratz M, Cullen P, Kannenberg F, Kassner A, Fobker M, Abuja PM, Assmann G, Wahrburg U. "Effects of dietary fatty acids on the composition and oxidizability of low-density lipoprotein." *European Journal of Clinical Nutrition,* 56:72-81, 2002. (Koolzaad-, olijf- en zonnebloemolie)
  - Nydahl MC, Gustafsson I-B, Vessby B., "Lipid-lowering diets enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids but low in saturated fatty acids have similar effects on serum lipid concentrations in hyperlipidemic patients." *American Journal of Clinical Nutrition,* 59:115-122, 1994. (maïs- en olijfolie)
  - Sirtori CR, Gatti E, Tremoli E, Galli C, Gianfranceschi G, Franceschini G, Colli S, Maderna P, Marangoni R, Perego P, Stragliotto E. "Olive oil, corn oil, and n-3 fatty acids differently affect lipids, lipoproteins, platelets, and superoxide formation in type II hypercholesterolemia." *American Journal of Clinical Nutrition*, 56:113-122, 1992. (maïs- en olijfolie)

- Regel 251-254
  "Omdat tegenwoordig de hoeveelheid transvetzuren in margarines nog veel lager is geworden, naast andere veranderingen in samenstelling, zijn de gunstige effecten die in deze meta-analyse zijn gevonden naar verwachting een onderschatting van de effecten die men tegenwoordig zou vinden."

Zoals aangegeven door de commissie, omvat de belangrijkste meta-analyse die is gebruikt om het effect van roomboter versus margarine op het LDL-cholesterol te evalueren, studies uitgevoerd in de tijd dat de meeste margarines nog transvetten bevatten.

We willen de commissie graag attenderen op een aantal meer recente gecontroleerde studies (zie referenties) waarin margarines met vrijwel geen transvetten zijn onderzocht. Deze gecontroleerde studies vergeleken commercieel verkrijgbare margarines met roomboter. Indien de studies aan de criteria van de werkwijze voldoen zouden deze studies als aanvullend bewijs kunnen worden meegenomen.

Referenties:

- Cleghorn CL, Skeaff CM, Mann J, Chisholm A. Plant sterol-enriched spread enhances the cholesterol-lowering potential of a fat-reduced diet. Eur J Clin Nutr 2003;57:170-6.
- Gagliardi AC, Maranhao RC, de Sousa HP, Schaefer EJ, Santos RD. Effects of margarines and butter consumption on lipid profiles, inflammation markers and lipid transfer to HDL particles in free-living subjects with the metabolic syndrome. Eur J Clin Nutr 2010;64:1141-9.
- Hendriks HF, Weststrate JA, van VT, Meijer GW. Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. Eur J Clin Nutr 1999;53:319-27.
- Lecerf JM, Luc G, Marecaux N et al. Small, qualitative changes in fatty acid intake decrease plasma low-density lipoprotein-cholesterol levels in mildly hypercholesterolemic outpatients on their usual high-fat diets. Int J Food Sci Nutr 2009;60 Suppl 7:151-63.
- Tonstad S, Strom EC, Bergei CS, Ose L, Christophersen B. Serum cholesterol response to replacing butter with a new trans-free margarine in hypercholesterolemic subjects. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2001;11:320-6

Opmerking: bovengenoemde studies met plantensterolen verrijkte margarine in de titel bevatten ook een behandeling met normale margarine, waardoor ze wellicht relevant zijn voor dit achtergrond document.

- Regel 413
  Olijfolie vs. 'tarweolie': De term tarweolie is ons niet bekend. In deze studies is 'corn oil' onderzocht. Nederlandse termen hiervoor zijn maisolie of maiskiemolie.

Reactie van de commissie Richtlijnen goede voeding 2015 op het achtergronddocument over vetten en oliën

De commissie heeft op het achtergronddocument over vetten en oliën reacties ontvangen van het MVO – de ketenorganisatie voor oliën en vetten, Unilever, de Federatie Nederlandse Levensmiddelen Industrie (FNLI), de Nederlandse Zuivelorganisatie (NZO), de Nederlandse Hartstichting, het RIVM, dr. Frank van Berkum (internist Ziekenhuis Groep Twente), Prof. Ingeborg Brouwer (VU Amsterdam), en Deoleo. De commissie heeft de inhoudelijke reacties betrokken bij het opstellen van het definitieve achtergronddocument en over het algemeen de tekstuele suggesties overgenomen.

De commentaren hebben geresulteerd in wijzigingen van drie conclusies.

De bewijskracht voor het effect van de vervanging van zonnebloemolie door extra vierge olijfolie is bijgesteld van ‘niet eenduidig’ naar ‘te weinig onderzoek om een uitspraak te doen’.

De bewijskracht voor het effect van de vervanging van verhoogd-oliezuur-zonnebloemolie door olijfolie op het LDL-cholesterol is bijgesteld van ‘te weinig onderzoek om een uitspraak te doen’ naar een geringe bewijskracht voor een LDL-verhogend effect door het vervangen van verhoogd-oliezuur-zonnebloemolie door olijfolie.

De bewijskracht voor het effect van de vervanging van saffloerolie door kokosolie op het LDL-cholesterol is bijgesteld van ‘geringe bewijskracht voor een LDL-verhogend effect door kokosolie als vervanging van saffloerolie’ naar ‘te weinig onderzoek om een uitspraak te doen’.

Op de volgende pagina’s beschrijft de commissie in een tabel alle inhoudelijke commentaren en wat zij daarmee heeft gedaan.

Tabel Overzicht ontvangen **inhoudelijke** commentaren op achtergronddocument over vetten en oliën en reactie van de commissie.

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
NZO	In het achtergronddocument Vetten en Oliën staat in regel 49/50 dat het document specifiek betrekking heeft op producten zoals gebruikt door consumenten. In regel 95 staat dat boter 66% verzadigde vetzuren bevat. Dit leidt tot verwarring wanneer men de NEVO-tabel raadpleegt over het verzadigd vetgehalte van boter; hier vindt men dat boter 81% vet bevat en 53% verzadigde vetzuren. De verwarring over gehalten aan verzadigd vet, uitgedrukt per 100 g vet of per 100 g product, kan worden opgeheven door het gebruik van de meest recente waarden uit de NEVO-tabel op productniveau. Dit is in lijn met de geciteerde meta-analyse van Zock en Katan (1997) uitgevoerd naar het effect van isocalorische vervanging van boter door harde of zachte margarine, op totaal cholesterol, LDL- en HDL-cholesterol (regels 237-239);de meeste margarines waren commercieel verkrijgbaar (regel 241).	Verwerkt. De tekst is verduidelijkt. Het gaat in deze passage over de verschillen in vetzuursamenstelling tussen producten. De getallen betreffen dus percentages van de totale hoeveelheid in het product aanwezige vetzuren. Omdat boter 15% water bevat is het percentage vetzuren ten opzichte van 100g product 53%.[1]
NZO	Het ligt verder voor de hand in de uiteindelijke analyse rekening te houden met de effecten die te verwachten zijn op basis van de gebruikelijke inname van boter versus zachte margarines.	Niet verwerkt. De commissie vermeldt in dit hoofdstuk de beschikbare wetenschappelijke literatuur.
NZO / Nederlandse Hartstichting	Oproep om niet alleen LDL-cholesterol mee te nemen, maar ook totaal cholesterol /HDL (TC/HDL)	Niet verwerkt. Dit past niet in de werkwijze van de commissie.
NZO	Relevant in dit verband, maar ook in relatie tot de conclusie die uit de gebruikte meta-analyses getrokken wordt voor de vergelijking van boter met margarine, is de studie van Hjerpsted *et al* (4). In deze RCT levert 13 E% vervanging door boter ten opzichte het gebruikelijke dieet een verschillend resultaat op voor veranderingen in LDL-C of TC/HDL; de hoeveelheid boter die in deze interventie gebruikt wordt is een factor 5 hoger dan de P95-inname van de Nederlandse consumptie.	Niet verwerkt. In de genoemde studie van Hjerpsted[2] is geen sprake van een vervanging van de ene vetbron (voedingsmiddel) door de andere. Om die reden is de studie niet opgenomen in dit hoofdstuk.

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
Nederlandse Hartstichting	Reden om het document te beperken tot de effecten van specifieke vetten en oliën onderling is om veranderingen in andere voedingscomponenten te beperken. Dit is begrijpelijk. Echter in het document over voedingsvezel, waar dit probleem ook sterk speelt, wordt zo'n strikte beperking niet aangebracht.	Niet verwerkt. Dit achtergronddocument gaat over voedingsmiddelen, i.t.t. het document over vezel (dat een nutriënt betreft).
Nederlandse Hartstichting	In de inleiding worden diverse soorten vetten en oliën beschreven. In de zoektermen komen soorten als sojaolie, saffloerolie en koolzaadolie niet voor. Deze laatste soort is recentelijk opnieuw geïntroduceerd op de Nederlandse markt (nominatie Jaarprijs Goede Voeding) en is bestanddeel van diverse margarines.	Deels verwerkt. Zoekstrategieën zijn voor de meta-analyses en systematische reviews consistent gemaakt en aangevuld; dit heeft niet geresulteerd in een ander resultaat. De zoekstrategie naar ' vegetable oils' [mesh] is een overkoepelende zoekactie voor alle plantaardige oliën, en had als doel om beschikbare meta-analyses en systematische reviews naar andere oliën op te sporen.
Nederlandse Hartstichting	Als ziekten kiest de commissie o.a. voor beroerte. Onderscheid in bloedingen en infarcten is gewenst gezien de grote verschillen in onderliggend proces leidend tot ziekte.	Niet verwerkt. De commissie beoordeelt volgens de vastgestelde werkwijze de beschikbare literatuur i.r.t. totale beroerte. Als er aanleiding voor is, bijv. op basis van statistische heterogeniteit die verklaard kan worden door het type beroerte, dan kan van deze werkwijze worden afgeweken.
Prof. I. Brouwer	Ik zou het beter hebben gevonden als dit achtergrondsdocument gelijktijdig was gepresenteerd met het achtergrondsdocument over vetzuren. Dan is beter te beoordelen of het totale overzicht van bewijs compleet is. Effecten van vetten en oliën kunnen niet los gezien worden van de vetzuursamenstelling. Er zijn heel veel goed uitgevoerde studies gedaan naar effecten van vetzuursamenstelling op bijvoorbeeld LDL-cholesterol. Deze studies hebben vaak gebruikt gemaakt van mixen van oliën en vetten. Nu wordt teruggegrepen op een zeer beperkt aantal studies die specifieke oliën en vetten met elkaar vergelijken. Dit wekt de indruk alsof er maar zeer beperkte kennis zou zijn over effecten van oliën en vetten op gezondheidsparameters, terwijl dit niet het geval is.	Niet verwerkt. Inderdaad is er veel onderzoek gedaan naar vetzuren. Dit onderzoek komt aan de orde in andere achtergronddocumenten. Het uiteindelijke advies belicht de stand van wetenschap over voedingsstoffen, voedingsmiddelen en voedingspatronen in samenhang.

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
Prof. I. Brouwer	Daarnaast mis ik duidelijke regels op basis waarvan studies wel of niet geïncludeerd worden.	Verwerkt. Zoals aangegeven in de inleiding: “In dit document beschrijft de Commissie Richtlijnen goede voeding 2015 de relatie tussen het gebruik van spijsvetten en -oliën met chronische ziekten. Het gaat hierbij om voedingsmiddelen (oorspronkelijk stond hier: producten) zoals deze gebruikt worden door consumenten.” Bij de afbakening van studies staat vermeld: “De commissie beperkt zich tot interventieonderzoek waarbij verschillende vetbronnen met elkaar worden vergeleken. RCT’s naar de effecten van vetten en oliën op hart- en vaatziekten en intermediaire uitkomstmaten zijn uitgewerkt als er ten minste twee RCT’s beschikbaar waren die dezelfde vetten met elkaar vergeleken en als het vergelijken van de vetten de primaire vraagstelling was.” Het gaat in dit document dus om het vergelijken van vetten als voedingsmiddel in tegenstelling tot het vergelijken van vetzuren. In het document is hierover extra verduidelijking aangebracht.
Prof. I. Brouwer	Waarom wordt er in sommige gevallen gesproken over een effect van olie 1 versus olie 2, terwijl in andere gevallen wordt gesproken over vervanging van olie 1 door olie 2? De laatste bewoording vind ik duidelijker aangeven waarom het draait.	Verwerkt. De commissie heeft de tekst consistent gemaakt en heeft de effecten zoveel mogelijk in termen van vervanging beschreven. Hierbij is de presentatie in de tabellen als leidend genomen. Er was geen specifieke voorkeur wat betreft richting van de vervanging (dus wat betreft interventiegroep en controlegroep).
Prof. I. Brouwer	Op pagina 7 worden de zoekstrategieën in PUBMED weergegeven. Wat opvalt is dat de zoekstrategieën niet voor alle oliën en vetten gelijk zijn. Ik vraag me af waarom dit het geval is en ik ben bang dat dit mogelijk tot het missen van artikelen heeft geleid.	Verwerkt. Zoekstrategieën zijn consistent gemaakt; dit heeft niet geresulteerd in een ander resultaat. De zoekstrategie naar ‘ vegetable oils’ [mesh] is een overkoepelende zoekactie voor alle plantaardige oliën, om beschikbare meta-analyses en systematische reviews naar andere oliën op te sporen.
Prof. I. Brouwer	Pagina 11 regel 254: Voor de duidelijkheid lijkt het mij goed om hier toe te voegen dat dit zowel voor het effect ten opzichte van de zachte als de harde margarine geldt.	Deze opmerking betreft de volgende passage. “Als boter werd vervangen door zachte margarine met veel minder transvetzuren (gemiddeld 8%), werd het LDL-cholesterol met 0,20 mmol/l (95%CI: -0,28 tot -0,11) verlaagd. [……] Omdat tegenwoordig de hoeveelheid transvetzuren in margarines nog veel lager is geworden, naast andere veranderingen in samenstelling, zijn de gunstige effecten die in deze meta-analyse zijn gevonden naar verwachting een onderschatting van de effecten die men tegenwoordig zou vinden. De volgende zin is toegevoegd: “Eenzelfde redenatie zou opgaan voor de vergelijking tussen boter en harde margarine waarvan het gehalte aan transvetzuren is verlaagd.”

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
Prof. I. Brouwer	Pagina 14 en 15: Op pagina 15 regel 369 wordt aangegeven dat de commissie bekend is met 3 trials waarin olijfolie werd vergeleken met zonnebloemolie met een verhoogd gehalte aan oliezuur. Echter, op pagina 14 wordt in regel 342 ook een vergelijking met een zonnebloemolie met een verhoogd gehalte aan oliezuur gemaakt. Er wordt geen duidelijke definitie gegeven van hoog-oliezuur zonnebloemolie en dit leidt tot verwarring. De studie van Binkoski et al. zou ook onder paragraaf 2.4.1 kunnen vallen. In dat geval zijn er drie studies met een vergelijkbare uitkomst en dat heeft gevolgen voor de conclusie.	Verwerkt. De studie van Binkoski[3] met o.a. middelhoog-oliezuur-zonnebloemolie is verwijderd bij de vergelijking tussen olijfolie en reguliere zonnebloemolie (conclusie is aangepast van niet eenduidig naar te weinig onderzoek) en toegevoegd bij de vergelijking tussen olijfolie en hoog-oliezuurzonnebloemolie. De conclusie luidt nu: “Drie studies laten voor olijfolie een ongunstiger effect op het LDL-cholesterol zien dan voor verhoogd-oliezuur-zonnebloemolie. De commissie concludeert dat het vervangen van olijfolie door verhoogd-oliezuur-zonnebloemolie het LDL verlaagd. Vanwege het geringe aantal studies van beperkte omvang is de bewijskracht gering.” Een definitie van middelhoog en hoog-oliezuur-zonnebloemolie is toegevoegd aan de inleiding.
Prof. I. Brouwer	Pagina 15 en pagina 18: Het is voor mij onduidelijk waarom op pagina 15 wordt geconcludeerd dat er te weinig onderzoek is gedaan om een uitspraak te doen over olijfolie versus hoog-oliezuur zonnebloemolie, terwijl op pagina 18 wordt geconcludeerd dat het vervangen van saffloerolie door kokosolie het LDL-cholesterol verhoogt. De bewijslast voor beide gevallen lijkt mij echter zeer vergelijkbaar: twee cross-over studies met vergelijkbare aantallen (waarbij voor de kokosolie geldt dat de studie van Reiser et al. maar met 12 personen de studie eindigt). Op basis van studies die effecten van vetzuursamenstelling op LDL-cholesterol hebben onderzocht is natuurlijk duidelijk dat vervanging van saffloerolie door kokosolie tot een verhoging van LDL leidt. Ik heb echter begrepen dat dat met deze werkwijze niet meegenomen mag worden. Dan blijft het voor mij onduidelijk wat de basis is voor de conclusie op pagina 18. In ieder geval vind ik deze niet in lijn met de conclusie op pagina 15.	Verwerkt. De studie van Binkoski[3] is toegevoegd aan de paragraaf over de vergelijking tussen het effect van olijfolie en zonnebloemolie op het LDL-cholesterol (zie eerder gemaakte opmerking). De conclusie voor het vervangen van hoog-oliezuur zonnebloemolie door olijfolie luidt nu als volgt. Het vervangen van hoog-oliezuur zonnebloemolie door olijfolie verhoogt het LDL-cholesterol. De bewijskracht is gering. De conclusie voor kokos vs. saffloerolie is bijgesteld naar ‘te weinig onderzoek om een uitspraak te doen’, vanwege het genoemde aantal van slechts twee RCT’s , waarvan één met een relatief grote uitval van deelnemers.
Deoleo	Op pagina 7 beschrijft u hoe de zoekopdrachten zijn uitgevoerd. U gebruikt Pubmed daarvoor. Pubmed bevat niet alle wetenschappelijke tijdschriften, en het kan dus zijn dat u publicaties mist door alleen in Pubmed te zoeken.	Niet verwerkt. De commissie betrekt bij haar evaluatie van de literatuur aangedragen gemiste publicaties die binnen de werkwijze passen. Er zijn geen studies aangedragen.

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
Deoleo	In uw rapport neemt u alleen publicaties mee die verschillende soorten vetten met elkaar vergelijken. Hierdoor worden belangrijke studies die de polifenolen in extra virgin olijfolie bestuderen niet meegenomen. Verschillende interventie studies laten het effect van deze polifenolen zien op de oxidatie van LDL cholesterol. Deze studies neemt u niet mee in uw achtergronddocument, ik hoop dat u deze studies wel in beschouwing neemt voor het bepalen van de richtlijnen.	Niet verwerkt. Studies die extra virgin olijfolie vergelijken met een andere olie zijn meegenomen. De commissie betrekt bij haar evaluatie van de literatuur aangedragen gemiste publicaties die binnen de werkwijze passen. Er zijn geen studies aangedragen.
Deoleo	Zoals u zelf ook aangeeft op pagina 9, neemt u belangrijke studies zoals Predimed niet mee in dit rapport. Predimed is één van de belangrijkste studies die het mediterrane dieet bestudeerd en waarin olijfolie een centrale plaatst inneemt. Ik hoop dat u deze studies ook meeneemt in het eind document (richtlijnen voor een gezond voedingspatroon).	Niet verwerkt. De PREDIMED RCT staat vermeld in het achtergronddocument Vetten en Oliën.
Deoleo	In hoofdstuk 1.4 (pagina 8) beschrijft u hoe u het achtergronddocument afbakent door zich alleen te richten op 5 verschillende studies, studies die boter met margarine vergelijken, studies die olijfolie met zonnebloemolie vergelijken, enz. Het is echter niet geheel duidelijk hoe u tot deze 5 vergelijkingsgroepen komt. Er zijn bijvoorbeeld verschillende studies die olijfolie met boter vergelijken. Heeft u die bestudeerd, en op welke gronden heeft u die achterwege gelaten?	Niet verwerkt. De commissie betrekt bij haar beoordelingen aangedragen gemiste publicaties die binnen de werkwijze passen. Er zijn geen studies aangedragen. De selectie op pagina 8 (paragraaf 1.4) betreft het resultaat van de zoekstrategie binnen de gekozen werkwijze. Als er twee studies waren die dezelfde vetten/oliën met elkaar vergeleken, dan zijn deze studies opgenomen in het achtergronddocument. Dit was voor de genoemde vergelijkingen het geval. Het betrof dus niet een vooraf gekozen set van vergelijkingen.
Deoleo	Ik ben het met u eens in uw eerste conclusie dat de vervanging van boter door margarine het LDL cholesterol verlaagt. Dat is meer dan bewezen. De verklaring daarvoor is natuurlijk dat de vervanging van verzadigde vetzuren voor onverzadigde vetzuren in het dieet dit effect tot gevolg heeft. Hetzelfde effect wordt daarom bereikt door boter te vervangen door plantaardige vetten. Ik hoop dat u dit aspect ook meeneemt in uw richtlijnen rapport.	Niet verwerkt. In dit document beschrijft de commissie de relatie tussen het gebruik van spijsvetten en -oliën met chronische ziekten op basis van de beschikbare wetenschappelijke literatuur op dit terrein. De commissie beperkt zich hierbij tot interventieonderzoek waarbij verschillende vetten zoals geconsumeerd als voedingsmiddel in de dagelijkse voeding met elkaar worden vergeleken.
Dr. Frank van Berkel	Gezien de heftige publieke reacties lijkt het me verstandig dat de GR de linolzuurdiscussie niet uit de weg gaat (ik doel op de roomboter versus dieetmargarine discussie). Dat er een wetenschappelijk gefundeerd verschil van mening is, is begrijpelijk, maar is wel verwarrend voor het grote publiek. Zij verwachten van de GR boter bij de vis. Hoewel ik niet de illusie heb het beter te weten dan uw commissie, draag ik alvast mijn steentje bij. Zie bijlagen. [ingekort]	Niet verwerkt. bijgevoegde publicaties (zie hieronder) passen niet in dit hoofdstuk. Farvid e.a. 2014:[4] Deze publicatie hoort in het achtergronddocument over vetzuren. Wu e.a. 2014:[5] Deze publicatie betreft niveau's van vetzuren in het bloed en geen innamedata.

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
RIVM	Klopt het dat er geen bewijs is voor het margarine versus olie?	Niet verwerkt. In dit document beschrijft de commissie de relatie tussen het gebruik van spijsvetten en -oliën met chronische ziekten op basis van de beschikbare wetenschappelijke literatuur op dit terrein. De commissie beperkt zich hierbij tot interventieonderzoek waarbij verschillende vetbronnen met elkaar worden vergeleken (minimaal 2 met eenzelfde vergelijking). De commissie betrekt aangedragen gemiste publicaties die binnen de werkwijze passen. Er zijn geen studies aangedragen mbt de vergelijking tussen margarine en olie.
RIVM	Dat boter en margarines een belangrijke bron zijn voor vitamine A en D komt niet aan bod.	Verwerkt. De volgende zin is toegevoegd aan de inleiding: “Boter en met name margarine (en halvarine) zijn een belangrijke bron van vitamine A en D.[1]”
RIVM	Bij consumptiecijfers vermelden dat het gemiddelde van 2 dagen is.	Niet verwerkt. In de voetnoot van tabel 1 staat: “Gebruikelijke inname o.b.v. een 24uurs voedingsnavraag op twee niet-opeenvolgende dagen.”
FNLI / Unilever / MVO	Regels 59-61 “Echter, tot de jaren negentig zaten er veel transvetten in margarine. Harde margarine kon wel 15-25 gram transvet per 100 gram margarine bevatten.” Inderdaad bevatten harde margarines en sommige zachte margarines voorheen transvetten maar (veel gebruikte) dieetmargarines niet. Met de volgende aanpassing zou de zin feitelijk juister zijn: “Echter, tot de jaren negentig zaten er veel transvetten in de meeste margarines. Harde margarine kon wel 15-25 gram transvet per 100 gram margarine bevatten” Referentie: Voedingsmiddelen analyses van de Vakgroep Hurnane Voeding. Deel 2. Samenstelling van Margarines en andere eetbare vetten. Landbouwuniversiteit Wageningen. Vetzuursamenstelling, trans-vetzuur- en cholesterolgehalte van margarines en andere eetbare vetten. Martijn B Katan, Peter van de Bovenkamp en Jantine H Brussaard. Maart 1991. http:/ / edepot.wur.nl//27298 (tabel 2)	Verwerkt. “in de meeste” is toegevoegd.

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
FNLI / Unilever	Regel 129 Plantaardige oliën: Search (vegetable oils[meshj) AND (meta-analysis[ptypj OR systematic reviews[ptypj) De literatuurstudie naar plantaardige oliën lijkt uitgevoerd met de zoektermen 'plantaardige oliën' (mesh), aangevuld met de termen 'zonnebloemolie', 'kokosolie' en 'olijfolie'. Wij denken dat hiermee mogelijk niet alle veelgebruikte plantaardige eetbare oliën zijn gedekt, en dus wellicht een aantal studies zijn gemist. Ter illustratie, bij deze drie publicaties van studies die wij niet terugvinden in het achtergrond document, maar die wel lijken te voldoen aan de gestelde inclusie voorwaarden. Indien dit inderdaad het geval is, dan nemen we aan dat de commissie zal overwegen om de zoekstrategie te herzien, en de resulterende additionele studies in haar weging mee te nemen. Referenties: [6-8]	Verwerkt. Er is primair gezocht op meta-analyses naar vetten en oliën. De zoekstrategie m.b.t. vegetable oils is een overkoepelende zoekactie voor plantaardige oliën. De afzonderlijke studies in de meta-analyse van Mensink e.a. (2003) zijn individueel beoordeeld om te kijken of deze bruikbaar waren voor een directe vergelijking tussen oliën en vetten. Inderdaad was een groot deel van de studies niet bruikbaar omdat deze gericht waren op vetzuren en niet zozeer de producten zelf. Deze meta-analyse was als basis genomen om zo efficiënt mogelijk toch, ondanks de focus op systematische reviews en meta-analyses, individuele RCT's op te nemen in dit achtergronddocument. Aanvullende zoekacties naar meta-analyses en systematische reviews voor individuele oliën zijn alsnog uitgevoerd, maar dit leverde geen nieuwe publicaties op. De drie extra studies zijn bekeken, en voor de vergelijking tussen olijfolie en maïsolie resulteerde dit in 2 extra studies.[7,8] In totaal waren er voor deze vergelijking nu vier studies, waarvan drie geen significant verschil lieten zien tussen olijfolie en maïsolie op het LDL-cholesterol. Een studie was beperkt wat betreft de statistische analyse. De conclusie blijft 'te weinig' onderzoek.
FNLI / Unilever	Regel 251-254 "Omdat tegenwoordig de hoeveelheid transvetzuren in margarines nog veel lager is geworden, naast andere veranderingen in samenstelling, zijn de gunstige effecten die in deze meta-analyse zijn gevonden naar verwachting een onderschatting van de effecten die men tegenwoordig zou vinden." Zoals aangegeven door de commissie, omvat de belangrijkste meta-analyse die is gebruikt om het effect van roomboter versus margarine op het LDL-cholesterol te evalueren, studies uitgevoerd in de tijd dat de meeste margarines nog transvetten bevatten. We willen de commissie graag attenderen op een aantal meer recente gecontroleerde studies (zie referenties) waarin margarines met vrijwel geen transvetten zijn onderzocht. Deze gecontroleerde studies vergeleken commercieel verkrijgbare margarines met roomboter. indien de studies aan de criteria van de werkwijze voldoen zouden deze studies als aanvullend bewijs kunnen worden meegenomen. Referenties: [9-13] Opmerking: bovengenoemde studies met plantensterolen verrijkte margarine in de titel bevatten ook een behandeling niet normale margarine, waardoor ze wellicht relevant zijn voor dit achtergrond document.	Verwerkt. De commissie heeft de studies[9-13] bekeken, en een deel ervan opgenomen in het achtergronddocument. De cross-overstudie van Cleghorn was gericht op de vergelijking tussen standaard margarine en margarine met plantensterolen. Alle deelnemers kregen de eerste drie weken boter. De randomisatie betrof de vergelijking van de twee margarines. Deze studie is dus niet geschikt om het verschil tussen boter en margarine te bestuderen.[9] Bij de studie van Lecerf e.a. bevatte de margarine ook visvetzuren. Deze twee studies worden daarom buiten beschouwing gelaten.[9,11] De andere drie studies vallen wel binnen de werkwijze van de commissie.

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
FNLI / Unilever / Prof I Brouwer / MVO	Regel 413 Olijfolie vs. 'tarweolie': De term tarweolie moet maisolie of maiskiemolie zijn ('corn oil').	Verwerkt.
FNLI	Bij ons wordt ook de vraag opgeroepen wat de consequentie is van het niet opnemen van de verhoudingen tussen de verschillende cholesterolfracties in het bloed maar uitsluitend naar LDL-cholesterol te kijken (alleen deze is als intermediair eindpunt opgenomen). Dat dit voor de conclusies van het achtergronddocument over oliën en vetten weinig uitmaakt, wil nog niet zeggen dat het voor andere documenten die de relatie met hart- en vaatziekten in kaart brengen, ook het geval zal zijn.	Niet verwerkt. Dit betreft commentaar op de werkwijze.
FNLI	De keuze om alleen PubMed publicaties over de relatie tussen voedsel en/of voeding en chronische ziekten te onderzoeken, levert een incompleet beeld op.	Niet verwerkt. De commissie betrekt bij haar evaluatie van de literatuur aangedragen gemiste publicaties die binnen de werkwijze passen. Er zijn geen publicaties aangedragen.
FNLI	Het is ons tevens opgevallen dat er nauwelijks iets staat opgenomen over visolie, DHA, ARA, LA en ALA. Het kan natuurlijk zijn dat deze stoffen mee zijn genomen in het achtergrond document over vis of het achtergrond over vetzuren maar dat blijkt niet uit dit specifieke document.	Niet verwerkt. Het achtergronddocument beschrijft het onderzoek naar vetten oliën; vetzuren komen elders aan de orde.
FNLI	Regels 49-50 Het is echter niet geheel duidelijk of het alleen gaat om het gebruik van spijvetten en -oliën als zodanig, of dat het ook om het gebruik van vetten en oliën als ingrediënt van andere voedingsmiddelen gaat. Indien dit laatste het geval is, dan stellen we de commissie graag op de hoogte van het feit dat voor bepaalde voedingsmiddelen, zoals bepaalde koekproducten een steviger vet, zoals boter of hardere margarine, nodig is voor de textuur en deze niet eenvoudig door een zachte margarine vervangen kunnen worden. Regels 233-235: Conclusie: Het vervangen van 10 energieprocent boter door 10 energieprocent zachte margarine verlaagt het LDL-cholesterol met 0,20 ;nmol/l. Bewijskracht: groot. Zie hiervoor onze opmerkingen bij de regels 49-50.	Niet verwerkt. Dit achtergronddocument beschrijft het onderzoek naar vetten en oliën als voedingsmiddelen en niet het onderzoek naar voedingsmiddelen waar vetten en oliën in verwerkt zijn. Zoals vermeld: "In dit document beschrijft de Commissie Richtlijnen goede voeding 2015 (bijlage A) de relatie tussen het gebruik van spijsvetten en -oliën met chronische ziekten. Het gaat hierbij om voedingsmiddelen (oorspronkelijk stond hier producten) zoals deze gebruikt worden door consumenten."

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
MVO	49/50: Kan de Commissie verduidelijken of het alleen gaat om het gebruik van spijsvetten en - oliën als zodanig, of ook om het gebruik van deze voedingsmiddelen als ingrediënt van andere voedingsmiddelen?	Niet verwerkt. Zoals aangegeven in de inleiding, gaat het om voedingsmiddelen zoals deze gebruikt/gekocht worden door consumenten. Zoals vermeld: “In dit document beschrijft de Commissie Richtlijnen goede voeding 2015 (bijlage A) de relatie tussen het gebruik van spijsvetten en -oliën met chronische ziekten. Het gaat hierbij om voedingsmiddelen zoals deze gebruikt worden door consumenten.”
MVO	61/65: Hier wordt gezegd dat transvetten nog ongezonder zijn dan verzadigde vetzuren’ en dat de samenstelling van margarine verbeterd is door ‘meer onverzadigde en minder verzadigde’ vetzuren. Uit deze passage zou kunnen worden geconcludeerd dat de Commissie verzadigde vetzuren ongezond vindt en onverzadigde vetzuren beter dan verzadigde, nog vóórdat zij het betreffende onderzoek heeft geëvalueerd. Om een dergelijke misvatting geen kans te geven lijkt het verstandig deze paragraaf aan te passen.	Verwerkt. Nieuwe tekst (paragraaf 1.1): “Door veranderde productiemethoden zijn deze transvetgehaltes zeer sterk verlaagd. Daarnaast is de totale hoeveelheid vet in margarines verlaagd en de samenstelling van vetzuren (meer onverzadigde en minder verzadigde) veranderd.”
MVO	90/91: De zin ‘Canolaolie is gemaakt van raapolie of koolzaadolie’ graag vervangen door ‘Canola is een type raap- of koolzaadolie’.	Verwerkt.
MVO	110/113: (Deze opmerking is gerelateerd aan de opmerking bij 49/50). Het bevreemdt ons dat palmolie niet als relevant wordt aangemerkt. Zoals onlangs door de Hoge Gezondheidsraad van België gerapporteerd (Advies 8464) is palmolie ‘de meest verbruikte plantaardige olie en de voornaamste bron van vetten wereldwijd’. Crédoc heeft de palmolieconsumptie in Frankrijk berekend op 2.8 g/dag (Alliance francaise pour une huile de palme durable, Communique de Presse du 131/10/14). Dit is bij een totaal verbruik van palmolie (‘mainly food, but also personal care and oleochemicals’) in Frankrijk van 295 KT per jaar (The Economic Impact of Palm Oil Imports in the EU, 15 October 2014, Europe Economics, Chancery House, 53-64 Chancery Lane, London WC2A IQU, www.europe-economics.com). In Nederland is dit verbruik 600 KT hetgeen, bij een gebruikspatroon vergelijkbaar met dat in Frankrijk, een palmolieconsumptie betekent van ruim 5.6 g/d. Dat is meer dan het dubbele van de consumptie van olijf- en sojaolie vermeld in tabel 1, en meer dan het lO-voudige van de inname van zonnebloemolie. Ook zijn andere oliën en vetten, bijvoorbeeld dierlijke oliën en vetten (varkensvet, rundvet etc.), niet meegenomen. Kan de Commissie deze beslissing toelichten en mogelijk	Verwerkt. ‘Relevante’ slaat in deze context op het feit of de voedingsmiddelen later in het hoofdstuk aan bod komen in relatie tot ziekte-uitkomstmaten. Voor palmolie was dit niet het geval, omdat de commissie van mening is (zie achtergronddocument) dat de meta-analyse van Fattore [14] niet bruikbaar was. De commissie is op de hoogte van een zeer recente meta-analyse naar het effect van palmolie ten opzichte van het effect van andere plantaardige oliën laag in verzadigde vetzuren op het LDL-cholesterol.[15] De hoofdanalyse liet zien dat het LDL-cholesterol werd verhoogd door palmolie ten opzichte van de controleoliën, maar de LDL-verhoging was kleiner of afwezig wanneer studies niet gerandomiseerd waren, commercieel gefinancierd waren, een slechtere kwaliteit hadden, of in niet-Westerse landen waren uitgevoerd. In subgroepanalyses wordt palmolie vergeleken met verschillende controleoliën, maar alleen voor de vergelijking met saffloerolie, canolaolie en olijfolie waren tenminste twee gerandomiseerde trials beschikbaar. Bij verdere bestudering van deze specifieke studies bleek dat de kwaliteitsscores voor deze studies zeer laag waren. (JADAD score van ≤2 van 5 punten en m.b.t. saffloerolie slechts 1 uit 5). In aanvulling: voor de vergelijking met canolaolie was bij één van de vier geïncludeerde studies de interventie een combinatie van canolaolie en zonnebloemolie. Deze recente meta-analyse laat de commissie daarom buiten beschouwing.

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
	herzien?	
MVO	115/117: Het is niet zonder meer duidelijk welke inname in de tabel wordt weergegeven. De inname van alle vetten en oliën gezamenlijk inclusief de inname van een aantal vetten en oliën die afzonderlijk worden genoemd? Dagelijkse consumptie van boter, olijfolie, sojaolie en zonnebloemolie is elk minder dan 2 gram per dag. Vetten en oliën totaal zo'n 20-30 gram per dag. Het verschil in margarine en halvarine is resp. 5 en 12 g/d. Dan blijft er echter nog een aanzienlijke rest. Kan de Commissie aangeven waaruit die rest bestaat?	Zoals vermeld in paragraaf 1.2 is de categorie 'Vetten en oliën' vermeld overeenkomstig de indeling van de VCP.[16,17] "Onder de hoofdcategorie 'Vetten en oliën' van de VCP vallen oliën en boter, maar ook producten waarin vetten en oliën verwerkt zijn zoals margarines, halvarines, bak- en braadproducten en frituurvetten (met diverse subcategorieën). In tabel 1 staan innames van de hoofdcategorie "Vetten en oliën" van de VCP weergegeven en de voor dit achtergronddocument relevante producten: boter, margarine en de drie in Nederland meest gegeten oliën (sojaolie, olijfolie en zonnebloemolie)." Een aantal producten die in de hoofdcategorie vallen zijn dus ook nog afzonderlijk vermeld. Een categorie die een deel van het door MVO genoemde verschil levert, zijn de bak- en braadproducten en frituurvetten. Een beperking van de getallen is dat de hoeveelheid geconsumeerde oliën in werkelijkheid veel hoger is omdat oliën in allerlei producten verwerkt zijn. De inname via deze bewerkte producten is niet bekend.
MVO	143/145: Het is niet zonder meer duidelijk waarom voor effecten op het LDL-cholesterol de meta-analyse van Mensink e.a. (2003) als basis genomen is. Deze analyse is namelijk gericht op vetzuren en vetzuurgroepen en op een vergelijking daarvan met koolhydraat, terwijl de commissie zich richt op een directe vergelijking tussen oliën en vetten onderling (zie regel 161). Bedoelt de Commissie wellicht dat zij bij de studieselectie dezelfde methode heeft gevolgd als Mensink en medewerkers? Wij stellen een nadere toelichting op prijs.	De afzonderlijke studies in de meta-analyse van Mensink e.a. (2003) zijn individueel beoordeeld om te kijken of deze bruikbaar waren voor een directe vergelijking tussen oliën en vetten. Inderdaad was een groot deel van de studies niet bruikbaar omdat deze gericht waren op vetzuren en niet de producten zelf. Deze meta-analyse was als basis genomen om zo efficiënt mogelijk toch, ondanks de focus op systematische reviews en meta-analyses, individuele RCT's op te nemen in dit achtergronddocument.
MVO	151/158: Door aandacht te besteden aan kokosolie gaat de Commissie in tegen haar werkwijze om zich bij RCT's van intermediairen uitsluitend te richten op meta-analyses en reviews. Wij kunnen ons niet voorstellen dat de huidige belangstelling voor kokosolie als 'superfood' hiervoor het enige argument is. Daarom willen wij de Commissie vragen hierop een nadere toelichting te geven.	Voor de meeste vetten en oliën in dit hoofdstuk waren weinig systematische reviews en meta-analyses beschikbaar. Om het beschikbare onderzoek zoveel mogelijk te benutten is extra geïnvesteerd in het zoeken naar en beschrijven van individuele RCT's (en cohortonderzoeken).
MVO	162/1 64: Het is niet geheel duidelijk waarom 'RCT's naar effecten op hart- en vaatziekten en intermediaire uitkomstmaten' alleen dan in de evaluatie worden meegenomen 'als er ten minste twee RCT's beschikbaar waren die dezelfde vetten met elkaar vergeleken'. Is dit omdat dan geen uitspraak kan worden gedaan over de heterogeniteit van de uitkomsten? Waarom geldt deze beperking overigens alleen voor studies met betrekking tot intermediaire uitkomstmaten van hart en vaatziekten? Of	Deels verwerkt. Overeenkomstig de werkwijze wordt het onderzoek naar systolische bloeddruk, LDL-cholesterol en lichaamsgewicht alleen vermeld als er tenminste 2 (vergelijkbare) RCT's beschikbaar zijn. Ook voor het cohortonderzoek geldt het minimumaantal van 2 studies. RCT's met harde eindpunten worden altijd beschreven. De passage m.b.t. de afbakening luidt nu als volgt: "De commissie beperkt zich tot interventieonderzoek waarbij verschillende vetbronnen met elkaar worden

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
	geldt het ook voor studies naar andere intermediaire uitkomstmaten? Dezelfde opmerking betreft de evaluatie van het cohortonderzoek (regel 174/175). Door deze werkwijze wordt onzes inziens veel interessant onderzoek buiten beschouwing gelaten. Bovendien wordt hierdoor de mogelijkheid onbenut gelaten om nieuwe ontwikkelingen in een vroeg stadium te signaleren. Om aan deze bezwaren tegemoet te komen, pleiten wij ervoor dat enkelvoudige studies in een aparte paragraaf aan de orde komen, ook al worden ze niet meegenomen in de conclusies van de Commissie.	vergeleken. RCT's naar de effecten van vetten en oliën op intermediaire uitkomstmaten zijn uitgewerkt als er ten minste twee RCT's beschikbaar waren die dezelfde vetten met elkaar vergeleken en als het vergelijken van de vetten (i.t.t. vetzuren) de primaire vraagstelling was. Dit heeft voor dit achtergronddocument geresulteerd in de volgende vergelijkingen." Het is de commissie niet geheel duidelijk wat er wordt bedoeld met de opmerking over het beoordelen van heterogeniteit. Statistische heterogeniteit is alleen van toepassing op meta-analyses. Het aantal meta-analyses in dit achtergronddocument is zeer beperkt.
MVO	193/1 94: Zou de Commissie nader kunnen toelichten waarom zij, in relatie tot ziekteuitkomsten één publicatie voldoende vindt voor evaluatie?	Niet verwerkt. In de werkwijze van de commissie staat het volgende: "RCT's naar effecten op ziekten zijn schaars. Vanwege het belang van deze onderzoeken voor uitspraken over causaliteit, beschrijft de commissie ten aanzien van deze uitkomstmaten alle beschikbare RCT's, ongeacht of meta-analyses en systematische reviews beschikbaar zijn"
MVO	201/212: Er zijn verschillende -vaak plausibele- redenen waarom de Commissie de meta-analyse van Fattore niet heeft meegenomen in haar evaluatie van palmolie. Het heterogeniteitsargument achten wij echter niet consistent gezien de acceptatie van een andere meta-analyse, waarin de heterogeniteit ook niet onderzocht is. Met het oog op het belang van palmolie voor de voedingsmiddelenindustrie is het daarom naar onze mening van belang op zoek te gaan naar afzonderlijke palmoliestudies die voldoen aan de criteria van de Commissie. Daarom pleiten wij ervoor palmolie alsnog in de zoekstrategie van de Commissie op te nemen. Als een 'klein' product als kokosolie belangrijk genoeg wordt geacht om de werkwijze aan te passen, dan zou dat voor een belangrijke voedingsolie als palmolie zeker moeten gelden. Indien de Commissie daar prijs op stelt reiken wij haar graag een voorlopige evaluatie aan van de bestaande palmolie RCT's.	Niet verwerkt. Het gaat in dit achtergronddocument om voedingsmiddelen zoals deze gebruikt worden door consumenten. Er is geen sprake van dat t.b.v. het beschrijven van kokosolie de werkwijze zou zijn aangepast. Kokosolie is een product dat consumenten kopen als voedingsmiddel, palmolie doorgaans (in Nederland) niet. In 2015 is een meta-analyse verschenen naar het effect van palmolie vergeleken met andere plantaardige oliën op het LDL-cholesterol (Sun 2015)[15] Deze meta-analyse is nu opgenomen in het achtergronddocument. Heterogeniteit is onderdeel van de weging van het beschikbare onderzoek (in meta-analyses). Onduidelijk is naar welke meta-analyse hier wordt verwezen als zijnde 'niet consistent'.
MVO	251/ 254: De studies die door de Commissie zijn meegenomen zijn uitgevoerd in de tijd dat de meeste margarines nog transvetzuren bevatten. Er zijn nu recentere studies beschikbaar met margarines met vrijwel geen transvetzuren. Mocht de Commissie deze studies graag inzien, dan horen wij dit graag, en zullen wij deze studies toesturen.	Deels verwerkt. De commissie heeft de door Unilever en FNLI aangedragen publicaties opgenomen in het achtergronddocument.

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
MVO	261: Wij adviseren de Commissie toe te voegen om welke zonnebloemolie het hier gaat; de 'klassieke' variëteit (met veel linolzuur) of de variëteit met een hoog oliezuurgehalte?	Deels verwerkt. De paragraaf 'Extra vierge olijfolie vs. zonnebloemolie' in relatie tot systolische bloeddruk betreft de 'klassieke' zonnebloemolie. Als het om een variëteit van een klassieke olie gaat, is dit specifiek vermeld.
MVO	282/311: Het bloeddrukonderzoek is uitgevoerd bij hypertensieve patiënten en/of bij een (zeer) oude bevolkingsgroep. De werkwijze beperkt de evaluatie van dit soort studies echter tot de algemene bevolking (zie werkwijze paragraaf 5.2). Het is dan ook onduidelijk hoe deze resultaten t.z.t. te vertalen zijn naar de 'algemene bevolking' waarop de Richtlijnen betrekking hebben.	Niet verwerkt. In dit achtergronddocument wordt het beschikbare onderzoek beschreven. Het afleiden van richtlijnen is hier nog niet aan de orde.
MVO	321/322: Zoals hieronder wordt toegelicht stellen wij voor deze conclusie als volgt te veranderen: 'Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te doen over ... etc.'. 340/355: Hier gaat het om proefpersonen 'met een verhoogd cholesterolgehalte'. Bovendien betreft dit een studie met een afwijkende zonnebloemolie 'met extra oliezuur ('mid-oleic sunflower oil; NuSun)'. Omdat deze olie niet in een tweede studie met olijfolie is vergeleken, zou volgens de werkwijze deze studie eigenlijk niet in de evaluatie kunnen worden meegenomen. Mede met het oog op de ten dele atypische onderzoekspopulaties en het gebruik van zowel vierge als 'gewone' olijfolie, zou naar onze mening de conclusie dan ook moeten luiden dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen.	Verwerkt. Zoals al was vermeld in de conclusie bij deze passage (olijfolie vs zonnebloemolie i.r.t. LDL) verschilden de oliën. De commissie heeft de studie van Binkoski 2005[3] weggelaten. Er blijven nu twee studies over die vierge olijfolie vergelijken met zonnebloemolie. De conclusie is aangepast van 'niet eenduidig' naar 'te weinig onderzoek'.
MVO	508: Wij suggereren toevoeging van het type beroerte (ischemisch of hemorragisch).	Niet verwerkt. De commissie beoordeelt volgens de vastgestelde werkwijze de beschikbare literatuur i.r.t. totale beroerte. Als er aanleiding voor is, bijv. op basis van statistische heterogeniteit die verklaard kan worden door het type beroerte, dan kan van deze werkwijze worden afgeweken.
MVO	519/560: Naar onze mening is correctie voor cholesterol (regel 535) of LDL-cholesterol (regel 550/551) in deze meta-analyses niet toelaatbaar. De betreffende studies zouden daarom kunnen worden weggelaten. Zie ook Scarborough, P., et al. (2010). "Meta-analysis of effect of saturated fat intake on cardiovascular disease: overadjustment obscures true associations." Am J Clin Nutr 92(2): 458-459; author reply 459.	Niet verwerkt. De conclusie bij de paragraaf 'het verband tussen boterconsumptie en het risico op coronaire hartziekten' was al dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen over een verband, o.a. omdat de kwaliteit van de onderzoeken niet optimaal is. Ook het methodologische probleem m.b.t. de correctie voor plasma (LDL)cholesterol is reeds in de tekst benoemd.

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
MVO	573/589: Het is wellicht raadzaam om toe te voegen dat de betreffende meta-analyse geen onderscheid maakt tussen ischemische en hemorragische beroerte.	Niet verwerkt. De commissie beoordeelt volgens de vastgestelde werkwijze de beschikbare literatuur i.r.t. totale beroerte. Deze meta-analyse beschrijft het verband tussen boterconsumptie en het risico op totale beroerte.
MVO	758: De stroke meta-analyse van referentie 65 omvat in feite drie studies: de genoemde en besproken twee én de PREDIMED trial, die niet besproken wordt, maar in feite de suggestie van beide cohortstudies ondersteunt. Het is wellicht verstandig te herhalen waarom deze laatste studie nu niet wordt meegenomen (zie regel 213/229).	Niet verwerkt. De commissie beoordeelt cohortonderzoek en interventieonderzoek afzonderlijk van elkaar. De PREDIMED RCT komt elders in de tekst aan de orde.
MVO	764: Zou de correctie voor bloeddruk in beide cohortstudies geen reden moeten zijn om deze studies buiten beschouwing te laten?	Niet verwerkt. Een duidelijke rationale dat olijfolie via een bloeddrukverlagende werking het risico op beroerte verlaagt zou een reden kunnen zijn om de studie buiten beschouwing te laten. Dit is hier niet het geval. De commissie heeft ervoor gekozen het kleine aantal studies, inclusief het feit dat is geadjusteerd voor bloeddruk, te beschrijven. De conclusie is dat er te weinig onderzoek is om een uitspraak te doen.

Literatuur

1 RIVM. Nederlands Voedingsstoffenbestand (NEVO). NEVO-online versie 2013/4.0. http://nevo-online.rivm.nl/ consulted: 29-7-2015.

2 Hjerpsted J, Leedo E, Tholstrup T. Cheese intake in large amounts lowers LDL-cholesterol concentrations compared with butter intake of equal fat content. Am J Clin Nutr 2011; 94(6): 1479-1484.

3 Binkoski AE, Kris-Etherton PM, Wilson TA, Mountain ML, Nicolosi RJ. Balance of unsaturated fatty acids is important to a cholesterol-lowering diet: comparison of mid-oleic sunflower oil and olive oil on cardiovascular disease risk factors. J Am Diet Assoc 2005; 105(7): 1080-1086.

4 Farvid MS, Ding M, Pan A, Sun Q, Chiuve SE, Steffen LM et al. Dietary Linoleic Acid and Risk of Coronary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Circulation 2014.

5 Wu JH, Lemaitre RN, King IB, Song X, Psaty BM, Siscovick DS et al. Circulating omega-6 polyunsaturated fatty acids and total and cause-specific mortality: the Cardiovascular Health Study. Circulation 2014; 130(15): 1245-1253.

6 Kratz M, Cullen P, Kannenberg F, Kassner A, Fobker M, Abuja PM et al. Effects of dietary fatty acids on the composition and oxidizability of low-density lipoprotein. Eur J Clin Nutr 2002; 56(1): 72-81.

7 Sirtori CR, Gatti E, Tremoli E, Galli C, Gianfranceschi G, Franceschini G et al. Olive oil, corn oil, and n-3 fatty acids differently affect lipids, lipoproteins, platelets, and superoxide formation in type II hypercholesterolemia. Am J Clin Nutr 1992; 56(1): 113-122.

8 Nydahl MC, Gustafsson IB, Vessby B. Lipid-lowering diets enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids but low in saturated fatty acids have similar effects on serum lipid concentrations in hyperlipidemic patients. Am J Clin Nutr 1994; 59(1): 115-122.

9 Cleghorn CL, Skeaff CM, Mann J, Chisholm A. Plant sterol-enriched spread enhances the cholesterol-lowering potential of a fat-reduced diet. Eur J Clin Nutr 2003; 57(1): 170-176.

10 Gagliardi AC, Maranhao RC, de Sousa HP, Schaefer EJ, Santos RD. Effects of margarines and butter consumption on lipid profiles, inflammation markers and lipid transfer to HDL particles in free-living subjects with the metabolic syndrome. Eur J Clin Nutr 2010; 64(10): 1141-1149.

11 Lecerf JM, Luc G, Marecaux N, Bal S, Bonte JP, Lacroix B et al. Small, qualitative changes in fatty acid intake decrease plasma low-density lipoprotein-cholesterol levels in mildly

hypercholesterolemic outpatients on their usual high-fat diets. Int J Food Sci Nutr 2009; 60 Suppl 7: 151-163.

12 Hendriks HF, Weststrate JA, van VT, Meijer GW. Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. Eur J Clin Nutr 1999; 53(4): 319-327.

13 Tonstad S, Strom EC, Bergei CS, Ose L, Christophersen B. Serum cholesterol response to replacing butter with a new trans-free margarine in hypercholesterolemic subjects. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2001; 11(5): 320-326.

14 Fattore E, Fanelli R. Palm oil and palmitic acid: a review on cardiovascular effects and carcinogenicity. Int J Food Sci Nutr 2013; 64(5): 648-659.

15 Sun Y, Neelakantan N, Wu Y, Lote-Oke R, Pan A, van Dam RM. Palm Oil Consumption Increases LDL Cholesterol Compared with Vegetable Oils Low in Saturated Fat in a Meta-Analysis of Clinical Trials. J Nutr 2015; 145(7): 1549-1558.

16 Geurts M, Buurma-Rethans EJM, Van der A D, Van Rossum CTM. Memo: Aanvullende gegevens ter ondersteuning van de Richtlijnen goede voeding 2015. Resultaten van VCP 2007-2010 en voedingsstatusonderzoek. Bilthoven: RIVM; 2015.

17 Geurts M, Beukers M, Buurma-Rethans E, Van Rossum CTM. Memo: Consumptie van een aantal voedingsmiddelengroepen en nutriënten door de Nederlandse bevolking. Resultaten van VCP 2007-2010. Bilthoven: RIVM; 2015.