



## **Les acides gras polyinsaturés oméga 6, leur rôle dans les processus d'inflammation, ainsi que sur la santé cardiovasculaire**

**Décembre 2014**

**Pour vous aider dans votre pratique et mieux guider vos patients et clients**

Il est assez bien établi que les acides gras insaturés sont associés à un effet bénéfique sur la santé en général, et sur la santé cardiovasculaire en particulier. Toutefois, il existe une controverse au sujet des acides gras polyinsaturés de la famille des oméga-6, qui sont parfois associés à des réactions pro-inflammatoires et, par conséquent, à des effets plutôt délétères sur la santé. À cet égard, certains professionnels de la santé suggèrent de limiter la consommation de ces gras au profit des gras de la famille des oméga-3.

Toutefois, de nombreuses études indiquent le contraire, et attribuent plutôt un rôle protecteur aux oméga-6 contre la survenue des maladies cardiovasculaires.

Quel est le véritable impact des acides gras polyinsaturés oméga-6 sur les fonctions inflammatoires, de même que sur la santé cardiovasculaire ? Et plus précisément, quel serait l'impact de différents types de gras, en particulier l'acide linoléique et l'acide arachidonique, sur la santé cardiovasculaire ? L'État de la question tente donc de faire la lumière sur ce sujet.

**Ce que vous devez retenir :**

- Contrairement à certaines croyances, les acides gras n-6 peuvent être bénéfiques pour le cœur lorsqu'ils sont consommés en modération, c'est-à-dire selon les recommandations de l'Institut de Médecine (5-10% de la valeur énergétique totale, correspondant entre 11 et 22 g/jour, basé sur un régime de 2000 kcal)



- La majorité des essais publiés récemment indiquent que les n-6 ne seraient pas aussi pro-inflammatoires qu'on le prétendait, et auraient même des effets anti-inflammatoires.
- Substituer les acides gras saturés par leurs versions insaturées et polyinsaturées semble diminuer le taux de LDL cholestérol, ainsi que la sensibilité à l'insuline et la pression artérielle. C'est notamment le cas des acides gras n-6 et son principal constituant, l'acide linoléique.
- Des experts en nutrition remettent en question les récentes publications indiquant qu'il n'y a pas de lien entre les acides gras saturés et les maladies cardiovasculaires, notamment parce que ces méta-analyses inclues seulement des études qui remplacent les glucides, principalement sous forme raffinée, par des acides gras saturés. Ils affirment que les risques cardiovasculaires sont diminués lorsqu'on substitue les gras saturés par des AGPI, notamment les n-6.
- La consommation d'huiles végétales comme l'huile de soya et de maïs qui renferment des teneurs élevées en n-6, au même titre que l'huile d'olive et de canola plus riches en oméga-9 et oméga3 respectivement, ont leur place dans une diète saine et diversifiée. Aussi, les noix et graines riches en oméga-6 sont tout aussi recommandables pour une bonne santé du cœur. Ces aliments font d'ailleurs partie de la diète méditerranéenne, le régime le plus recommandé pour prévenir ou améliorer la santé cardiovasculaire
- Certaines des plus importantes sources alimentaires de n-6 sont également riches en n-3. C'est le cas de l'huile de soya, l'huile de canola et des noix de Grenoble.

## Introduction

Les acides polyinsaturés oméga-6 (AGPI n-6) sont caractérisés par une chaîne de carbone ayant deux ou plusieurs doubles liaisons *cis*, la première étant située entre le 6<sup>ième</sup> et le 7<sup>ième</sup> carbone,

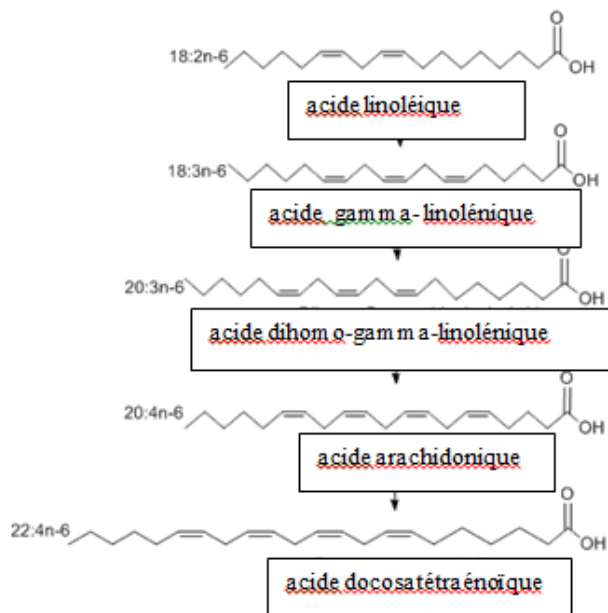


donc à la position n-6. Les AGPI n-6 sont essentiels pour de nombreuses fonctions physiologiques de l'organisme. Par exemple, ils jouent un rôle structurel dans la membrane cellulaire, principalement sous forme de phospholipides, en plus d'influencer la fluidité et l'activité enzymatique de cette membrane. Le principal acide gras alimentaire de cette famille est l'acide linoléique (C18 :2, n-6). Il se retrouve en quantité importante dans les huiles végétales (voir le tableau 1). L'acide linoléique (AL) est un acide gras essentiel, c'est-à-dire qu'il ne peut pas être synthétisé par l'homme, et que les sources alimentaires sont la seule façon de se le procurer. Un second AGPI n-6 est l'acide arachidonique (C20 :4 n-6). Cet acide gras peut être synthétisé par notre organisme par conversion de l'AL. Cependant, cette conversion est extrêmement faible et représenterait moins de 0.5% à 2% de l'acide arachidonique (AA) total<sup>1</sup>. En plus de leur rôle comme constituants membranaires, les AGPI n-6 sont impliqués dans de nombreuses autres fonctions physiologiques.

Entre autres, ces molécules agissent comme précurseurs des eicosanoïdes, une famille de molécules qui sont considérées comme des hormones, notamment parce qu'elles sont produites et métabolisées rapidement. Par conséquent, elles ne sont pas entreposées dans les cellules. Ces pseudo-hormones jouent un rôle médiateur et sont impliquées dans les réponses inflammatoires, mais également sur le muscle lisse des vaisseaux sanguins en agissant sur la vasomotricité. Enfin, elles interviennent sur l'agrégation des plaquettes agissant dans la formation de caillot.



**Figure 1: Les différents AGPI de la famille n-6**



**Tableau 1 : Les AGPI n-6 et leurs principales sources alimentaires**

Nombre de carbone	Nom commun	Sources alimentaires
C18 :2	linoléique	Huiles végétales (carthame, pépin de raisin, tournesol, chanvre, germe de blé, soya, maïs, canola), noix de Grenoble, arachide, pistaches, pignons de pin, graines de citrouille et sésame
C20 :4	arachidonique	Viande rouge, volaille, œufs, certains poissons
C18 :3	γ (gamma)-linoléique	Huiles végétales (bourrache, onagre, argan, chanvre, pépin de cassis)
C20 :2	eicosadiénoïque	Viande
C22 :2	docosapentaénoïque	poissons, abats



Les apports en AL ont augmenté de 158 % aux USA depuis 1909, passant de 2.79 % à 7.2 % en 1999. Au début du vingtième siècle, les principales sources étaient le porc, le shortening végétal, les huiles végétales et les noix. Plus de quatre-vingt-dix ans plus tard, les sources d'AL proviennent surtout de l'huile de soya, du shortening et de différentes sortes d'huiles végétales, et d'une moindre mesure du poulet et des noix<sup>2</sup>. Généralement, les principales sources alimentaires de l'AGPI n-6 renferment également des sources d'oméga-3 (exemple huile de canola et de soya, les noix de Grenoble).

**Tableau 2: Différentes recommandations de l'apport en n-6**

Recommandations selon l'organisme	n-6 (% de l'AET*)
Recommandations canadiennes et américaines (Institute of Medicine, 2001) et American Heart Association (lignes directrices)	5 à 10%
Rapport conjoint OMS/FAO	5 à 8%
Rapport EuroDiet	4 à 8%
Agence française de sécurité sanitaire des aliments	4 à 4,4%
Association américaine et canadienne de diététique	3 à 10%

\*AET : apport énergétique total

Sources: Institut of Medicine 2002<sup>3</sup>; Dietary Guidelines for Americans 2005<sup>4</sup>; Kris-Etherton PM et coll., 2007<sup>5</sup>



**Tableau 3: Estimation de l'apport journalier en acide linoléique (AL) et acide arachidonique (AA) selon l'origine**

Pays	Consommation moyenne de l'AL		Consommation moyenne de l'AA	
	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes
Canada	Moyenne de 11 g/jr (5% ATE)		< 0.15 g/jr	< 0.15 g/jr
USA	17.84 g/jr (6.7% AET)	13.33 g/jour	0.15 g/jour	0.15 g/jour
France	8.1 g/jr (4% AET)	10.6 g/jr (4% AET)	0.22 g/jr (0.08% AET)	0.16 g/jr (0.08% AET)

AET : apport énergétique total

Sources : SUVIMAX 2008<sup>6,7</sup>, Kris-Etherton PM et coll., 2007.

### L'acide arachidonique (AA)

L'AA ne constitue pas un acide gras essentiel dans la mesure où il peut être synthétisé par la plupart des mammifères à partir de l'AL. D'une part, l'AA présent dans notre organisme est largement présent dans les phospholipides qui composent les membranes des cellules, et est particulièrement abondant dans le cerveau, les muscles et le foie. Une autre fonction importante de l'AA est son implication en tant que messager dans la signalisation cellulaire. En effet, l'AA agit comme précurseurs des eicosanoïdes, plus précisément la prostaglandine (PG) E2, le thromboxane (TX) A2 et le leukotriène (LT) B4, des composés associés aux réactions inflammatoires. Par conséquent, plusieurs experts considèrent que les AGPI n-6, en particulier AA, seraient des composés pro-inflammatoires. L'AA provient presque essentiellement de la consommation de produits animaux, principalement de la viande, de la volaille et des œufs (voir tableau 1).

### L'acide gamma-linoléique (AGL)



Moins connu que l'AA, l'AGL est également un acide gras de la famille des n-6. Il est synthétisé à partir de l'AL et est principalement retrouvé dans les huiles végétales telles que l'huile d'onagre, de bourrache et de pépin de courge (voir tableau 1). À l'instar de l'AA, cet acide gras est précurseur d'eicosanoïdes, notamment ceux de la famille des PG et LK, et jouent un rôle dans la fonction immunitaire ainsi que la mort cellulaire (apoptose).

### **Les n-6 et les réactions inflammatoires**

L'inflammation joue un rôle important sur la santé et dans le développement de plusieurs maladies. D'une part, la plupart des maladies chroniques de notre société moderne, incluant le cancer, le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires (MCV), l'arthrite, l'Alzheimer et bien d'autres, englobe une composante inflammatoire. D'autre part, le lien entre l'alimentation et le développement de certaines maladies est bien établie, notamment en ce qui concerne certains types de gras comme les acides gras *trans*, et dans une moindre mesure les acides gras saturés. À l'opposé, les AGPI sont généralement associés à des effets bénéfiques sur la santé et le développement de maladies en générant des molécules qui peuvent moduler des réponses immunitaires, telles que les eicosanoïdes (PG, LT) et des cytokines (interleukines) qui affectent l'expression des gènes d'une variété de molécules actives.

Dans le cas spécifiques des AGPI n-6, ces derniers sont généralement associés à des effets inflammatoires, notamment par l'élévation d'eicosanoïdes aux propriétés pro-inflammatoires : PGE2, LKB4 et TXA2. Une élévation de ces eicosanoïdes serait susceptible d'augmenter également d'autres marqueurs pro-inflammatoires tels que interleukine-6 (IL-6), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF alpha), et la protéine C réactive (PCR). Ces composés ont été associés à l'augmentation de l'incidence de MCV, de cancers ainsi que d'autres maladies chroniques.

D'autre part, un apport alimentaire élevé en AL pourrait résulter en une diminution des mécanismes d'élongation de l'acide alpha-linoléique (ALA) en acide eicosapentaénoïque (AEP) et en acide docosahéxaénoïque (ADH), causée par une compétition pour l'enzyme delta 6-désaturase. La moins grande disponibilité de cette dernière pour la formation de n-3 à longue



chaîne pourrait réduire la formation de composés anti-inflammatoires de la famille des eicosanoïdes, tels que les résolvines et les neuroprotectines<sup>8</sup>.

### **Les AGPI n-6 seraient moins associés aux réactions pro-inflammatoires**

Néanmoins, de plus récentes publications à ce propos semblent indiqués des résultats contradictoires<sup>9,10</sup>. En effet, une équipe de chercheurs, a observé que la concentration totale d'AGPI n-6 est inversement associée avec des concentrations sériques de composés pro-inflammatoires, soit la PCR, IL-6, FCT-alpha<sup>11</sup>. À partir d'échantillons de l'étude de la Health professionals Follow-up menée sur plus de 400 hommes, ainsi que sur l'étude Nurses' Health incluant plus de 450 femmes, les résultats démontrent que ce sont les groupes qui consommaient le plus des gras insaturés n-6 et n-3 chez qui ont observaient le plus bas niveau d'inflammation<sup>12</sup>.

En ce qui concerne le ratio n-6/n-3, certains organismes en santé publique recommandent 4% d'AGPI n-6, de telle façon qu'une recommandation de 1% d'oméga-3 conduise à un rapport n-6/ n-3 soit de 4/1<sup>13</sup>. Toutefois, l'utilisation du ratio n-6/n-3 ne semble ne pas être un paramètre fiable pour évaluer l'évaluation chronique d'un individu<sup>14,15,16</sup>. D'abord, il semble que la conversion de l'ALA en AEP n'est pas déterminé par le ratio mais par la quantité absolue d'ALA ou de l'AL dans la diète<sup>17</sup>. De plus, l'utilisation du ratio n-6/n-3 pose problème dans la mesure où un ratio peut provenir de différentes quantités d'AGPI en valeur absolue, et composé de différents types d'acides gras provenant de chaque famille<sup>18</sup>.

Il est établi que l'AL provenant de l'alimentation influence la concentration de ce même acide gras au niveau plasmatique. Selon certaines données, un taux sanguin plus élevé d'AL peut diminuer la concentration sanguine des n-3, particulièrement l'AEP<sup>20</sup>. Ce résultat pourrait suggérer qu'un apport élevé en n-6, particulièrement l'AL, peut affecter la conversion de l'ALA en AEP et ADH. Cependant, d'autres recherches ont démontré que contrairement au profile lipidique du sang, le taux de conversion de l'ALA en AEP et ADH ne semblait pas influencé par l'apport alimentaire d'AL. En effet, une étude menée par Goyens et ses collaborateurs chez une trentaine d'hommes et de femmes, a montré qu'il n'y avait aucune différence significative





entre des apports en n-6 sur la conversion de l'ALA en AEP et ADH, lorsqu'on comparait trois régimes, soit une diète renfermant 7% de l'énergie sous forme d'AL et 0.4% d'ALA, une diète renfermant seulement 3% d'AL et 0.4% d'ALA, ou une diète renfermant 7% d'AL et 1,1% d'ALA,<sup>19</sup>. Afin de déterminer le taux de conversion, les auteurs ont utilisé de l'ALA marqué à l'aide de carbone 13. Dans un deuxième temps, ces chercheurs ont également observés que si le pourcentage de conversion des acides gras n-3 reste inchangé indépendamment de l'apport en n-6, la quantité absolue d'ADH est significativement augmentée lorsque la diète renferme davantage d'ALA. Les auteurs concluent que pour avoir un réel impact dans le but d'augmenter le taux de conversion des n-3, il est nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire en n-3, indépendamment de l'apport en n-6. Néanmoins, comme le taux de conversion reste marginal relativement à la quantité souhaitable de n-3 à longue chaîne, la façon la plus optimale d'augmenter la concentration d'AEP et d'ADH est de consommer du poisson, surtout du poisson gras, ou de prendre des suppléments d'AEP et d'ADH.

Par ailleurs, une revue systématique incluant 15 différents essais contrôlés randomisés et qui évaluent l'effet d'un apport élevé d'AL de la diète comme facteur pro-inflammatoire, a montré aucun résultat significatif sur des marqueurs inflammatoires tels que la PCR, les cytokines, la fibrinogène, l'inhibiteur des activateurs du plasminogène de type 1 (PAI-1), ou le TNF-alpha<sup>20</sup>. Les auteurs concluent qu'il n'y a pas d'évidences tant qu'à l'effet pro-inflammatoire d'une diète enrichie en AL, plus spécifiquement sur le risque d'élévation de marqueurs inflammatoires.

### **Le cas particulier des acides arachidonique et gamma-linolénique**

Plusieurs recherches ont démontré qu'un apport élevé d'AA alimentaire mène à une élévation d'AA plasmatique<sup>21, 22</sup>. Le même phénomène se produit lorsqu'on augmente l'ingestion de l'AGL. Cependant, contrairement à ce que plusieurs personnes peuvent penser, cette augmentation de l'AA dans le sang ne semble pas avoir un impact négatif sur les concentrations plasmatiques de n-3 à longue chaîne. En outre, l'apport alimentaire de cet acide gras est marginal puisqu'il ne compte que pour 10 à 15% de l'ensemble des n-6 consommés quotidiennement<sup>23</sup>.



Chez l'humain, peu d'études ont évalué l'effet d'un apport élevé en AA sur différents marqueurs inflammatoires. Deux études ont rapporté que cet acide gras n'augmentait pas l'activité pro-inflammatoire, même pour des apports allant de 700 mg par jour et jusqu'à 1500 mg, et ce pour une période de 6 à 12 semaines<sup>20</sup>. Néanmoins, davantage de données sont nécessaires pour confirmer le rôle de l'AA dans les processus inflammatoires.

Quelques explications ont été proposées afin d'expliquer cet effet anti-inflammatoire. D'une part, certains ont démontré que des composés considérés comme pro-inflammatoires, et dont leur concentration s'élevait suite à la consommation d'AA, n'agiraient pas seulement dans ce sens et pourraient avoir également des effets anti-inflammatoires. C'est notamment le cas du PGE2, un composé qui peut également inhiber la production de d'autres composés pro-inflammatoires tels que des cytokines TNF-alpha, et IL-1<sup>24</sup>. Le PGE2 inhibe également d'autres composés pro-inflammatoires, par exemple ceux de la famille des LT. L'AA serait donc pro mais également anti-inflammatoire.

D'autre part, l'AA jouerait un rôle bénéfique lorsqu'il est converti en acides gras epoxides. Ces derniers ont d'importantes propriétés vasodilatatrices par leur capacité à promouvoir la relaxation et l'hyperpolarisation des cellules musculaires lisses du système vasculaire<sup>38</sup>.

Par ailleurs, si l'ingestion de l'AL augmente la concentration de l'AA dans le plasma, il ne semble pas avoir la même influence sur la concentration d'AA dans les tissus. Une consommation de l'AL selon les recommandations de l'IOM, soit entre 5 et 10 % de l'énergie totale, n'affecterait pas le niveau d'AA tissulaire<sup>25</sup>. Ceci démontre que l'AL provenant des aliments et consommé aux doses recommandées n'affecte pas le taux de conversion de l'AA.

À l'égard des AGL, des résultats préliminaires suggèrent que cet acide gras aide à réduire la tension artérielle, seule ou en combinaison avec les AGPI n-3 à longue chaîne. Toutefois, d'autres recherches sont nécessaires pour confirmer cet effet bénéfique<sup>26</sup>.

### **L'effet des AGPI n-6 sur la santé cardiovasculaire**



Comme c'est le cas de tous les gras, l'impact des AGPI n-6 sur l'incidence des maladies chroniques est difficile à évaluer, d'autant plus que ces maladies se développent sur plusieurs dizaines d'années, et sont largement influencées par des facteurs génétiques, de même que par des habitudes de vie diverses.

Plusieurs recherches démontrent que les acides gras insaturés, incluant les AGPI n-6, réduisent le risque de MCV. En effet, des études d'observation montrent que plus les apports alimentaires en AGPI n-6 augmentent, plus les facteurs de risque cardiovasculaire sont diminués<sup>27</sup>. Par exemple, les valeurs plasmatiques de LDL-cholestérol sont abaissées avec une augmentation des apports en AGPI n-6<sup>28</sup>. D'autres études de cohorte prospectives et d'études d'intervention convergent également dans le même sens en offrant un rôle protecteur. Parmi les AGPI n-6, c'est l'acide linoléique qui semble offrir la protection la plus significative<sup>29</sup>.

De récents travaux menés par Farvid et son équipe indiquent que lorsqu'une partie des acides gras saturés et de glucides de la diète sont remplacés par l'AL, les risques de MCV sont diminués, notamment par la diminution du taux de LDL plasmatiques<sup>30</sup>. Entre autres, les données de cette méta-analyse regroupant 13 études prospectives d'observation, suggèrent que cet acide gras améliore la sensibilité à l'insuline, ainsi que la pression artérielle. Le docteur Farvid affirme également que l'interprétation des résultats des méta-analyses<sup>31</sup> publiées au printemps 2014, et qui indiquaient que les acides gras saturés n'étaient pas associés à une augmentation de la survenue de maladies coronariennes, doivent être nuancées. Selon Farvid et son équipe, les études qui ont été sélectionnées pour ces méta-analyses ont substituées des glucides raffinés par des acides gras saturés. Or, lorsqu'on remplace ces acides gras saturés par des acides gras insaturés, incluant des n-3 et des n-6, notamment l'AL, ce changement s'avère bénéfique pour la santé du cœur.

Par ailleurs, les études d'intervention qui ont évalué l'association entre les apports nutritionnels en AGPI et le stress oxydant, c'est-à-dire le taux de LDL et HDL oxydés, observent des résultats mitigés. Certains travaux ont montré qu'une supplémentation en AGPI n-6 augmente le niveau d'oxydation des LDL lorsque comparé à un régime enrichi en AG monoinsaturés<sup>32</sup>. Toutefois, de nombreuses études randomisées contrôlées ne semblent pas corroborer le fait qu'une diète



élevée en AL induit une élévation d'AA plasmatiques, non plus des marqueurs inflammatoires, comme mentionné à la section sur l'inflammation. Au contraire, les récentes études montrent qu'une diète à teneur élevée en AGPI, notamment en AL, est associée à des effets anti-inflammatoires, et aurait un effet bénéfique sur la santé du cœur, en particulier lorsque comparé à des diètes renfermant des acides gras saturés<sup>33, 34, 35</sup>.

En ce qui concerne l'AGL, il aurait un effet bénéfique sur la pression artérielle, notamment lorsqu'il est pris en combinaison avec les acides gras n-3 EPA et DHA. Dans les faits, cet acide gras est souvent présent dans des aliments qui renferment également des sources appréciables d'AGPI n-3. Par ailleurs, des recherches démontrent qu'une augmentation des apports nutritionnels de l'ensemble des AGPI n-6, est souvent associée à une diminution de la pression artérielle, et ultimement diminue les risques de MCV<sup>36</sup>.

## **Conclusion**

L'ensemble des données scientifiques disponibles jusqu'à présent indique qu'un apport alimentaire en AGPI n-6 respectant les recommandations, c'est-à-dire un apport se situant dans la fourchette de 4 à 10% de l'énergie par jour, ne semble pas associé à des effets pro-inflammatoires, ni à une plus grande incidence des maladies cardiovasculaires.

Toutefois, très peu d'études ont évalué l'effet des apports en n-6 au-delà des recommandations actuelles sur les marqueurs de l'inflammation. En sommes, l'équilibre des bénéfices versus risques des AGPI n-6 en lien avec les facteurs de risque de MCV est le point névralgique.

L'apport recommandé par l'IOM, soit de 5 à 10% de l'énergie est basé sur la recherche de cet équilibre et l'importance de fixer une limite maximale.

Selon certaines données, remplacer les acides gras saturés de la diète par des acides gras insaturés, notamment par des AGPI n-6, serait associé à une diminution du risque de développer des MCV.

L'American Heart Association<sup>37</sup> et la Fondation canadienne des maladies du cœur appuient les recommandations de l'IOM<sup>38</sup>. Ils suggèrent également de remplacer le plus souvent possible les acides gras saturés contenus dans la viande, le beurre le fromage et les pâtisseries, par des



aliments d'origine végétale qui renferment entre autres des AGPI n-6 et qui sont principalement retrouvés dans les huiles végétales, les noix et les graines.

Enfin, les nombreuses recherches menées au cours des dernières années sont trop souvent l'objet de résultats discordants et plusieurs experts sont d'avis que peu d'aliments peuvent être isolés et responsables à eux seuls d'une amélioration ou d'une prévention des MCV, et que la notion de consommation d'aliments peu transformés, de même que des modifications globales de l'alimentation demeurent pertinentes.



- 
- <sup>1</sup> Hussein N et al. Long-chain conversion of linoleic acid and alpha linolenic acid in response to marked changes in their dietary intake in men. *J Lipid Res.* 2005;46:269-280.
- <sup>2</sup> US. Department of Health and Human Services. US Department of Agriculture. Dietary Guidelines for Americans. 2010. <http://www.health.gov/dietaryguidelines/2010.asp>
- <sup>3</sup> Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference intakes for energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acid, Cholesterol, Protein and Amino Acid. Washington. DC: National Academies Press: 2002.
- <sup>4</sup> Dietary Guidelines for Americans, 2005. 5<sup>th</sup> ed. Washington, DC: US Government Printing office; 2005. Home and Garden Bulletin No.232.
- <sup>5</sup> Kris-Etherton PM and Innis S, American Dietetic Association, Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Dietary fatty acids. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(9):1599-1611.
- <sup>6</sup> Astorg P et al. Plasma n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids as biomarkers of their dietary intakes: a cross sectional study within a cohort of middle-aged French men and women. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62:1155-1161.
- <sup>7</sup> Sprecher H et al. Reevaluation of the pathways for the biosynthesis of polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res.* 1995;36:2471-2477.
- <sup>8</sup> Serhan CN et coll. Anti-inflammatory and proresolving lipid mediators. *Annu Rev Pathol.* 2008;3:279-312.
- <sup>9</sup> Allayee H et coll. Polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease: Implications for nutrigenetics. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2009;2(3):140-148.
- <sup>10</sup> Wu D. Modulation of immune and inflammatory responses by dietary lipids. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15(1):43-47.
- <sup>11</sup> Ferrucci L et coll. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):439-446.
- <sup>12</sup> Pischon T et coll. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation.* 2003;108(2):155-160.
- <sup>13</sup> Baudet M et al. Cardiovascular disease prevention and life hygiene modifications. *Annales de cardiologie et d'angéiologie.* 2012;61 :93-98.
- <sup>14</sup> Willett WC. Dietary fats and coronary heart disease. *J Intern Med.* 2012;217:13-24.
- <sup>15</sup> Harris WS et coll., Tissue omega-6/omega-3 ratio and cardiovascular disease risk: Uses and abuses. *Curr Atheroscler Rep.* 2006;8(6):453-459.
- <sup>16</sup> Fats and Fatty Acids in Human Nutrition. Report of an Expert consultation. Geneva, Switzerland: Food and Agriculture Organization/World Health Organization; 2010. FOA Food and Nutrition Paper 91;2010.
- <sup>17</sup> Eckel RH et coll. Understanding the complexity of trans fatty acid reduction in the American diet. American heart Association. Trans Fat Conference 2006. Report of the Trans Fat Conference Planning Group. *Circulation.* 2007;115:2220-2235.
- <sup>18</sup> Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Dietary fatty acids for healthy adults. *J Acad Nutr Diet.* 2014;114:136-153.
- <sup>19</sup> Goyens PL et coll. Conversion of alpha-linolenic acid in humans is influenced by the absolute amounts of alpha-linolenic acid and linoleic acid in the diet and not by their ratio. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):44-53.
- <sup>20</sup> Johnson GH and Fritsche K. Effect of dietary linoleic acid on markers of inflammation in healthy persons: A systematic review of randomized controlled trials. *J Academy Nutr Diet.* 2012;112:1029-1041.
- <sup>21</sup> Kusumoto A et coll. Effects of arachonate-enriched triacylglycerol supplementation on serum fatty acids and platelet aggregation in healthy male subjects with a fish diet. *Br J Nutr* 2007;98(3) :626-635.
- <sup>22</sup> Hirota S et coll. Low dose arachidonic acid intake increases erythrocytes and plasma arachidonic acid in young women. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2010;83(2):83-88.
- <sup>23</sup> Williams S et coll. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease. A science advisory from the American Heart Association *Nutrition Circulation.* 2009;119:902-907.



- <sup>24</sup> Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. *Biochimie*. 2009;91(6):791-795.
- <sup>25</sup> Liou Y et Innis SM. Dietary linoleic acid has no effect on arachidonic acid, but increases n-6 eicosadienoic acid, and lowers dihomo-gamma-linolenic and eicosapentaenoic acid in plasma of adult men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty acids*. 2009;80(4):201-206.
- <sup>26</sup> Harris W. Omega-6 and omega-3 fatty acids: partners in prevention. *Curr Opin Nutr Metrab Care*. 2010;13(2):125.-129.
- <sup>27</sup> Michas G, et al. Dietary fats and cardiovascular disease: Putting together the pieces of a complicated puzzle. *Atherosclerosis*. 2014;234:320-328.
- <sup>28</sup> Mensink RP et coll. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipoids and apolipoproteins : a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1146-1155.
- <sup>29</sup> Oh K et coll. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women : 20 years of follow-up of the Nurses' Hearth Study. *Am J Epidemiol*. 2005;161:672-679.
- <sup>30</sup> Farvid MS et al. Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis of prospective chort studies. *Circulation*. 2014
- <sup>31</sup> Chowdhury R et coll. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk. A systematic review and meta-analysis. *Annals Int Med*. 2014;160:398-406.
- <sup>32</sup>
- <sup>33</sup> Khaw KT et coll. Plasma phospholipid fatty acid concentration and incident coronary heart disease in men and women. The EPIC-Norfolk prospective study. *PLoS Med* 2012;9(7):e1001255.
- <sup>34</sup> Chiuve SE et coll. Dietary fat quality and risk of sudden cardiac death in women. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):498-507.
- <sup>35</sup> Jakobson MU et coll. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: A pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(5):1425-1432.
- <sup>36</sup> Hall WL. Dietary saturated and unsaturated fats as determinants of blood pressure and vascular function. *Nutr Res Rev*. 2009;22:18-38.
- <sup>37</sup> American Hearth Association. Top ten things to know : Omega-6 fatty acids and CVD risk. Web site: [http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/documents/downloadable/ucm\\_319672.pdf](http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/documents/downloadable/ucm_319672.pdf). Accessed Aug. 24, 2014
- <sup>38</sup> Harris et coll. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease : A science advisory form 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.