

米国の食品へのトランス脂肪酸使用禁止への展開： エビデンスに基づいた栄養学

吉澤 和子¹⁾

Process to the Ban of Use of Trans-fats in the USA

Kazuko YOSHIZAWA¹⁾

要 旨

背景 2015年6月、米国食品医薬品局（FDA）はトランス脂肪酸が「安全と認められる（generally regarded as safe: GRAS）食品」ではない、と定義づけ、食品への添加を3年で禁止すると発表した。米国で1993年、8年に亘る前向きコホート研究によりトランス脂肪酸が冠動脈心疾患のリスクを高めることが発表されていた。しかしこの知見が政策決定に十分に活かされることはなく、2016年使用禁止に至るまで長い時間が経過した。

目的 1993年トランス脂肪酸の健康への悪影響があることを示した研究発表から、2016年の使用禁止に至った背景を概観し要因を考察した。

方法 文献データベースPubMedを用いてキーワードにより検索を行い、その中で栄養情報について妥当性が確認されている文献を用いて行う。

結果 PubMedを用いた文献検索で得られた文献の中で栄養情報に妥当性があるものを選定した。2009年に発表したMozaffarian, Aro and Willettが行ったメタ・アナリシスによりトランス脂肪酸が冠動脈心疾患のリスクを高めることを明らかにしている。

考察 2015年6月の米国FDAのトランス脂肪酸の使用禁止の発表に至った主な要因は2つ考えられる。一つはトランス脂肪酸の栄養成分表示の義務化や含量規制だけでは医療費増大の抑制が困難なこと、もう一つはメタ・アナリシスなどエビデンス・レベルの高い知見の蓄積あり説得力を高めたことが考えられる。

キーワード：米国食品医薬品局、トランス脂肪酸、エビデンス、メタ・アナリシス

Abstract

In June 2015 the US Food and Drug Administration (FDA) announced that they took step to remove partially hydrogenated oils (PHOs), the primary dietary source of artificial trans fats in processed foods in three years. It was in 1993 that a large-scale prospective cohort study found that intake of increased levels of trans-fats was associated with risk of cardiovascular disease. It took a long time for the FDA to finalize that they are not “generally recognized as safe: GRAS” for use in human food. This report reviews published papers to find factors which had influence on the US government’s decision. The literature review of this report found that the ever increasing medical cost on the cardiovascular disease and accumulated scientific evidence on a causal relationship between intake of trans-fats and cardiovascular disease event, that are convincing. The meta-analysis by Mozaffarian, Aro and Willett (2009) concluded that the consumption of trans-fatty acids adversely affects multiple cardiovascular risk factors and contributes to significantly increased risk of cardiovascular heart disease events.

Keywords: FDA, trans fats, scientific evidence, meta-analysis

所 属：

¹⁾ 長崎県立大学大学院部人間健康科学研究科

¹⁾ Graduate School of Human Health Science, University of Nagasaki

I. はじめに

2015年6月、米国食品医薬品局（FDA）はトランス脂肪酸が「安全と認められる（generally regarded as safe: GRAS）食品」ではない、と定義づけ、食品への添加を3年で禁止すると発表した¹⁾。この内容は米国大手ネットワークニュースでも速報で伝えられた^{2,3,4)}。現行の含有量規制や栄養成分表示義務だけは政策として不十分でWHOの基準の1%を超える消費者が必ず存在し、このため冠状動脈心疾患を発病する人がいる。このことが医療費を押し上げ米国の財政負担になっている。このような現状から医療費削減のためにトランス脂肪酸の食品への使用禁止に至ったと説明した。2013年、FDAはトランス脂肪酸の安全性について懸念を表明していたが使用禁止にまで至らなかった⁵⁾。

米国ではトランス脂肪酸の食品からの摂取が冠状動脈心疾患のリスクを高めることは、既に1993年WillettらがLancet⁶⁾で発表していた。その後欧州のオランダでは、いち早くトランス脂肪酸の含有量の規制を行った。米国では1993年のエビデンス・レベルの高い研究発表から2015年6月のFDAのトランス脂肪酸の食品への使用禁止発表まで20年以上と長い時間がかかっている。

科学的根拠（エビデンス）に基づいた医療・栄養学

エビデンスに基づいた医療（Evidence-Based Medicine：EBM）や栄養（Evidence-Based Nutrition：EBN）が提唱されて久しい。情報のエビデンス・レベルの決め手は、どのような研究デザインを用いてデータが集められ、どのような統計解析から結果が導き出されたかが重要となる。研究デザインとエビデンス・レベルは関連しており、それらは分類、ランク付けされている。

研究デザインとエビデンス・レベルの分類について国の内外で共通の方法が採用されている。人を対象とした疫学研究では、メタ・アナリシス＞ランダム化比較試験＞前向きコホート研究＞後ろ向きコホート研究＞ケース・コントロール研究＞症例報告、とランク付けられており日本でも学会のガイドラインとして導入されている^{7,8,9)}。

異なる国や地域において、また様々な研究方法を用いて行った研究の結果が一致している場合は説得力のあるエビデンスとして受け入れられ易い。このような理由で系統レビュー／メタ・アナリシスという方法論を用いて研究を行った場合、その結果のエビデンス・レベルは高くなり説得力が増す。

妥当性のある栄養情報

栄養と疾病の因果関係の評価でしばしば問題になるのは、得られた栄養情報に妥当性があるかどうかである。大規模なコホート研究は高いエビデンスが得られる研究デザインであるが、長期に亘る大規模追跡調査で栄養摂取量の暴露情報を得るための食事調査方法が問題となる。

妥当性のある食事調査方法には、ゴールド・スタンダードと呼ばれる複数日の「24時間思い出し法」や「秤量食事記録法」などがあるが、これらの方法では大規模なコホート研究で使用することは難しい。そこで実施可能な方法として、1980年Willettら^{10,11)}は大規模なコホート研究で使用可能な食物摂取頻度調査票（Food Frequency Questionnaire：FFQ）を開発し、このFFQに妥当性と再現性がある事を確認した。その後コホート研究で継続して使用している。このFFQは習慣的な摂取量を把握できるように設計されている。一般的にFFQは自記入式であるため、大規模なコホート研究での栄養情報収集が可能となった。WillettらのFFQの妥当性研究の方法論は世界の多くの国の栄養と生活習慣病の研究で導入されており、栄養疫学における栄養情報収集のためのスタンダードなツールとなりつつある。

食事の脂質、トランス脂肪酸と冠状動脈心疾患との関係

かつて科学者は「脂肪は悪いもの」として扱ってきた。また食事の脂質は、しばしば心疾患の発病のリスクを高めると信じられてきた。しかし、米国で女性48,835人を対象とし低脂肪食事パターンと冠状動脈心疾患について行ったランダム化比較試験研究¹²⁾では、因果関係が見られなかった。この研究では脂質摂取量を少なくした食事をそれぞれ1年間または6年間摂ってもらい、冠状動脈心疾患の罹患数を追跡調査した。しかし、どちら

の結果においても冠動脈心疾患の罹患リスクには殆ど影響がなかった。

食事の脂肪には健康に良いものと悪いものがあることは知られている。健康に悪い油として飽和脂肪酸があるが、理由は悪玉コレステロールと言われる血中LDLを上昇させるからである。健康に良い脂肪を含んでいる食品には一価不飽和脂肪酸や多価不飽和脂肪酸を含む油、例えばオリーブ油、キャノーラ油、サンプラワー油、大豆油、コーン油、ナッツ・種子・魚に含まれる油などがある。工業的に水素添加をして作られたトランス脂肪酸は、冠動脈性心疾患による死亡、突然死、および糖尿病にかかるリスクを高め、メタボリックシンドロームすなわち内臓脂肪の蓄積（腹囲）、血清脂質（コレステロール、中性脂肪）、血圧、空腹時血糖の数値を高めることが報告されている。トランス脂肪酸は、LDL（悪玉）コレステロールを増やすだけでなくHDL（善玉）コレステロールの値を下げることも報告されている¹³⁾。

ココナッツ油やパーム油については、トランス脂肪酸よりも悪くはないと言われている。ココナッツ油については90%の飽和脂肪酸が含まれているが（これはバターの64%より多い）、血中HDLを一時的に上昇させることが報告されており¹⁴⁾、冠動脈心疾患にはトランス脂肪酸の方が問題となっている。

米国におけるトランス脂肪酸使用禁止発表以前の取り組み

米国で栄養成分表示が義務化されたのは1994年であったが¹⁵⁾、トランス脂肪酸も対象となったのは2006年からである。WHOが許容する総エネルギー摂取量のトランス脂肪酸摂取量1%未満をめざし、栄養成分表示が一部の地域で義務化されていた。地域としては、アルバニー市、ボルチモア市、ボストン市、クリーブランド市、モンゴメリ市、ニュージャージー州、ニューヨーク市、フィラデルフィア市、シアトル市、カリフォルニア州¹⁶⁾などが挙げられる。これに加えて、ニューヨーク市やカリフォルニア州ではじめて食品販売施設での一食0.5g以上のトランス脂肪酸の使用は禁止されていた。

米国以外の諸外国の取り組み

世界でトランス脂肪酸使用の規制で最も早く行動を起こしたのはデンマークである。デンマークは2003年、消費者向けに販売される最終製品に含まれる油脂100gあたり2g未満とするという制限を設けた。同様にスイスでは2008年、オーストラリアは2009年に規制された¹⁵⁾。

米国以外の国でトランス脂肪酸を含む栄養成分表示の義務化は、カナダでは2005年、チリ2006年、アルゼンチン2006年であった。アジアでは香港が2010年から、台湾が2002年から、韓国では2006年から実施されている¹⁷⁾。日本ではまだ栄養成分表示義務化に至っていない¹⁸⁾。「日本人の2010年版食事摂取基準」には、他の脂肪酸のように許容できる範囲として表すことが困難な脂肪酸であるため、目標量としての基準策定は行わなかった¹⁹⁾と記述している。

WHOの2007年専門家会議報告書

2007年4月米国のワシントンDCでWHO本部及びアメリカ局主催によるトランス脂肪酸の安全性について話し合う専門家会議が開催された。アメリカ地域の加盟国である米国、カナダ、ブラジル、アルゼンチンなど十数か国の政府機関、教育機関からの代表が参加した。この会議で審議された内容をまとめた報告書²⁰⁾が開示されている。この中で「トランス脂肪酸と冠動脈心疾患との間には因果関係を結論づけるエビデンスがあり、突然死と糖尿病のリスク要因になっている可能性がある」と報告している。この専門家会議及び報告書で、科学的根拠として引用したのは1993年Willettら⁶⁾の研究を基礎にして行ったMozaffarianら²¹⁾の研究である。この報告書の発表の後、トランス脂肪酸禁止にまで至っていないが、さらに知見が蓄積されていくことになる。同報告書²⁰⁾には、トランス脂肪酸の摂取に関しては、WHOの「食事、運動と健康に関する世界戦略」（2004年）において、「脂肪由来のエネルギー摂取量を抑え、脂肪消費の内容を飽和脂肪酸から不飽和脂肪酸に変え、トランス脂肪酸の除去を目指す」としている。また、「食事、栄養および慢性疾患予防に関するWHO/FAO合同専門家会合の報告書（2003年）」では、許容範囲は「1日当たりの総エ

エネルギー摂取量の1%未満とする」という目標が示されている。しかしWHOは、総エネルギー摂取量の1%未満に抑えるという基準については、更に議論を進めていくことを表明した。

II. 研究の目的

米国でトランス脂肪酸が冠状動脈心疾患のリスクを高めるという前向きコホート研究によるエビデンスが発表されたのは1993年であった。しかしこの知見が十分に活かされることはなく、2015年6月のFDAのトランス脂肪酸の使用禁止に至るまで長い時間を要した。米国FDAのトランス脂肪酸禁止に至った背景について既存の文献を概観し要因を考察した。

III. 方 法

文献データベースPubMedを用いてキーワード「トランス脂肪酸」、「前向きコホート研究」、「冠状動脈心疾患」、「メタ・アナリシス」により検索を行った。その中で栄養情報について妥当性が確認されているもの、それらの論文で引用されている文献で同様の条件を満たすもの、アメリカ疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention: CDC）の保健統計に係る論文・報告書を用いて行った。

IV. 結 果

文献データベースPubMedを用いてキーワード「トランス脂肪酸」、「前向きコホート研究」、「冠状動脈心疾患」を用いて検索し文献35件を得た。これに「メタ・アナリシス」を加えて行った検索では文献5件を得た。これらの文献の中で栄養調査により得られた栄養情報に妥当性があることを条件に入れると文献数は3件となった。

トランス脂肪酸と心疾患：前向きコホート研究

食事からのトランス脂肪酸を摂取することが心疾患のリスク要因になっているとを明らかにした研究はWillettらが1993年にLancetに発表している。この研究は看護師85,095人を1980年から8年

間追跡し、431人が冠状動脈心疾患に罹患した。追跡対象者は、脳梗塞、高コレステロール血症、糖尿病と診断された人を含まない85,095人が対象となっている。トランス脂肪酸摂取量は5分位にランク付けし、5分位と1分位との比較では相対危険度RR=1.5（95%信頼区間1.2-2.00）を得た。交絡因子である年齢、総エネルギー摂取量を調整した後もRRは変わらないことを確認した。更に他の冠状動脈心疾患に関連する因子として、マルチビタミン使用状況、食事からの飽和脂肪酸、一価飽和脂肪酸、リノレン酸、コレステロール、ビタミンE、繊維などの摂取量を調整した場合も類似の結果を得た^{6, 22, 23)}。この研究では習慣的な栄養摂取量の把握には半定量食物摂取頻度調査票（Semi-quantitative Food Frequency Questionnaire: SQFFQ）を用いているが、妥当性と再現性があることを確認している^{6, 10, 11)}。

トランス脂肪酸と環状動脈心疾患：実験・観察研究・メタ・アナリシスからのエビデンス

Mozaffarian、Willettらが2009年に発表した論文²⁴⁾では、過去行われた多くの実験研究と観察研究で得られたエビデンスの検証を行っている^{21, 25, 26, 27)}。結論として工業的に製造されたトランス脂肪酸の摂取量が増えれば冠状動脈心疾患の複数のリスクファクターに悪い影響を与えるという、高いレベルのエビデンスを示した。2009年²⁴⁾の論文のレビューでは、トランス脂肪酸が環状動脈心疾患のリスクとなっているバイオ・マーカーについて説明している。図1のグラフは総エネルギー摂取量に占める多価不飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、飽和脂肪酸%をトランス脂肪酸で置き換えた時、血中総コレステロール/HDL比がどのように変化するかを示したものである。この図からトランス脂肪酸の摂取量が増えることにより血中総コレステロール/HDL比が悪化することを示している。

図2はトランス脂肪酸摂取量と心疾患病について実施した前向きコホート研究のメタ・アナリシスによる結果である。世界3か国の合計4つの研究について行ったプール解析では、コホート139,836人、罹患数4,965人を用いてRR=1.24（95%信頼区間1.12-1.38）を得た。交絡因子の調整レ

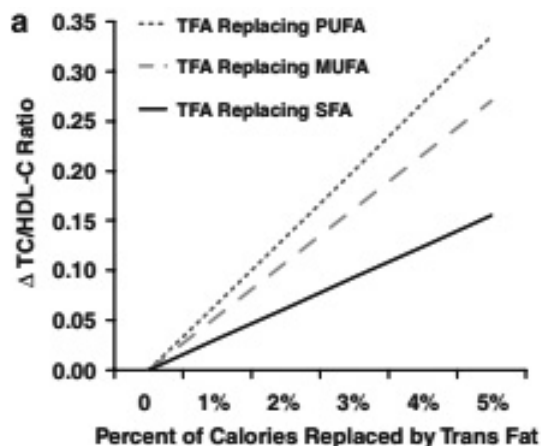


図1 総エネルギー摂取量に占める多価不飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸及び飽和脂肪酸%をトランス脂肪酸で置き換えた時の血中総コレステロール/HDL比の変化

Source) D Mozaffarian, A Aro, WC Willett. European Journal of Clinical Nutrition (2009) 63, S5-S21.より作成

ベルとして、「+++」（図中）については年齢、喫煙、教育、BMI、血圧、活動量、飲酒量、また食事からの食物繊維摂取量、総エネルギー摂取量である。「++++」（図中）については、食事由来

の脂質とタンパク質が更に調整されている。Mozaffarian et al (2006) の研究ではトランス脂肪酸摂取量の総エネルギー摂取量の2%に該当する量は4.5g (40kcal) としている²¹⁾。プール解析で用いた4つの研究の中で、妥当性と再現性が確認した半定量食物摂取頻度調査法 (Semi-quantitative Food Frequency Questionnaire: SQFFQ)^{10, 11)} を用いている研究は2つあった。

さらに、2009年発表のMozaffarian、Willettらの実験・観察研究のレビューで、注目した項目は、2型糖尿病とインスリン感受性：実験研究および観察研究、全身性炎症：実験研究および観察研究、血管内皮機能：実験研究および観察研究、内臓脂肪と体重増加：実験研究および観察研究、止血機能と血圧：実験研究と観察研究、トランス脂肪酸の臨床成績、事例研究及びケース・コントロール研究、英国における冠状動脈心疾患、ボストン地域のヘルスタディー、英国における心臓発作による死亡についての研究、コスタリカにおけるコスタリカのケース・コントロール研究、などについても言及している。

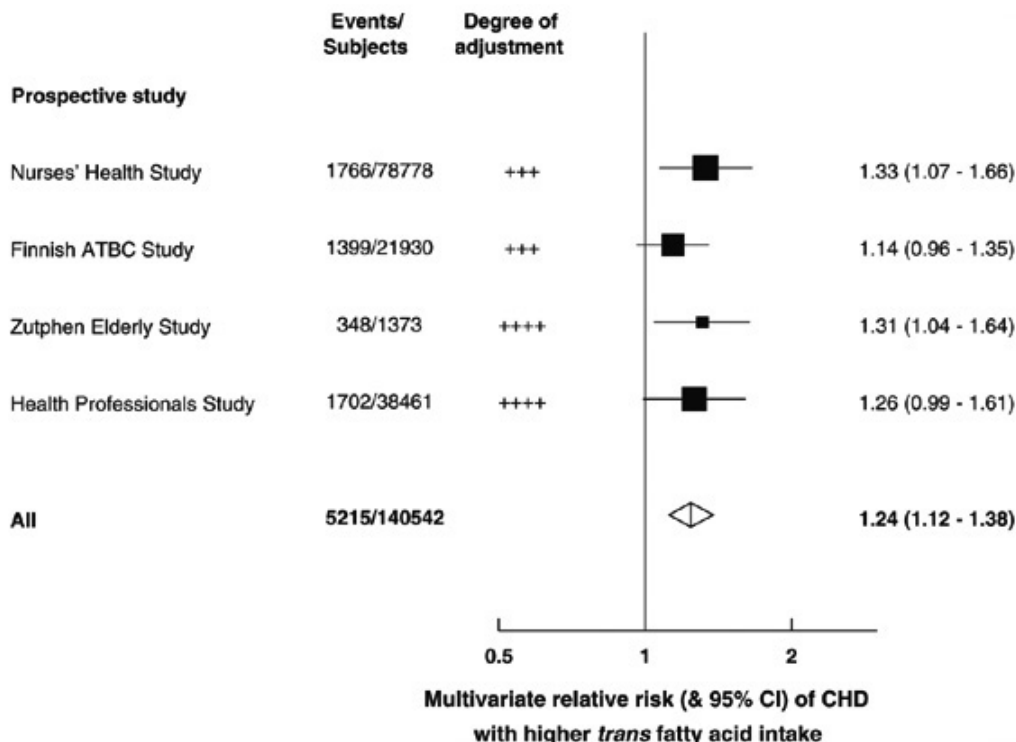


図2 トランス脂肪酸摂取量と心疾患との前向きコホート研究のメタ・アナリシス

Source) Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. The New England journal of medicine. 2006; 354 (15): 10601-13.より作成

トランス脂肪酸とⅡ型糖尿病：前向きコホート研究

Hu、Willettら²⁸⁾は、米国で女性を対象とした前向きコホート研究でトランス脂肪酸摂取がⅡ型糖尿病のリスクとなることを明らかにした。この研究では女性84,941人を対象に、1980-1996年の16年間追跡調査し、その期間の罹患数は3,300人であった。図3はトランス脂肪酸摂取量が増えるとⅡ型糖尿病リスクが大きくなることを示している。この研究でも妥当性のある栄養情報が得られるSQFFQ^{10,11)}を用いている。

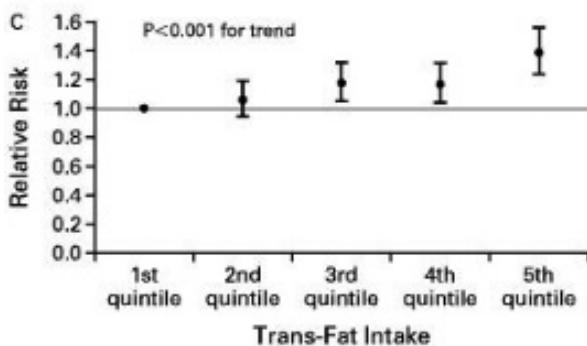


図3 トランス脂肪酸摂取量とⅡ型糖尿病リスクとの関係

Source) Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *The New England journal of medicine*. 2001; 345 (11): 790-7. より作成

米国での冠状動脈心疾患による死亡数と医療費の推移

CDCの保健統計局(NCHS)によれば、1999-2013年の期間において冠状動脈心疾患による死亡数は減少しているが、米国の年齢調整死亡原因として、心疾患が継続して1位であった²⁹⁾。2000年この病気で医療機関にかかった患者数は5,939,000人、2010年7,588,000人と増加している。冠状動脈心疾患及び脳卒中にかかるコストは間接・直接合わせて3,150億ドルと見積もっている。2010年この病気による死亡数は379,559人であり、死亡率は全体の約48% (787,000人) を占めている。

V. 考 察

栄養と病気の関係は「有」となったり「無」となったり矛盾することがある。異なる国や地域において、また多様な研究方法を用いて行った研究の結果が一致している場合は説得力のあるエビデンスとなる。

1993年Willettらは、大規模な前向きコホート研究で8年間の追跡調査を行い、トランス脂肪酸が冠状動脈心疾患のリスクを高めることを明らかにした。しかしこの研究結果は米国FDAの政策策定で十分活用されることはなかった。更にHu、Willettらは同じコホートで16年間追跡調査したデータを用いて、トランス脂肪酸とⅡ型糖尿病の間に因果関係があることを明らかにした。1994年栄養成分表示が義務化されていたが、トランス脂肪酸も対象としたのは2006年からである。このような経緯から、2015年6月FDAが発表したトランス脂肪酸の食品への使用禁止について一歩踏み込んだアクションをとった背景には大きな2つの要因が考えられる。一つはエビデンス・レベルの高い研究からの知見の蓄積があったことである。中でも2009年に発表したMozaffarian、Aro and Willettが行った研究ではメタ・アナリシスで用いるコホート研究の内容を精査しトランス脂肪酸が冠状動脈心疾患のリスクを高めることを結論付けているが、説得力がある内容となっている。勿論、それまでの長期に亘るコホート研究結果からのエビデンスの蓄積は必要条件であったと考えられる。

VI. 結 論

2015年6月の米国FDAのトランス脂肪酸の使用禁止の発表に至った大きな要因は2つ考えられる。米国において2006年から数年間トランス脂肪酸の栄養成分表示の義務化や含量規制はだけでは医療費の増大を抑制できないとの判断があったこと、もう一つはメタ・アナリシスなどエビデンス・レベルの高い知見の蓄積あり説得力を高めたことが考えられる。

引用文献

- 1) PBS (2015) FDA orders elimination of trans fats within next three years.
<http://www.pbs.org/newshour/bb/fda-orders-elimination-trans-fats-within-next-three-years/> (accessed September 15 2015)
- 2) CNN CNN Breaking News: The history of trans fat.
<http://edition.cnn.com/2013/11/08/health/gallery/trans-fat-history/> (accessed September 2015 2015)
- 3) CNN FDA orders food manufacturers to stop using trans fat within three years.
<http://edition.cnn.com/2015/06/16/health/fda-trans-fat/> (accessed September 15 2015)
- 4) PBS Trans Fat.
<http://www.pbs.org/newshour/tag/trans-fat/> (accessed September 20 2015)
- 5) FDA FDA takes step to further reduce trans fats in processed foods.
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm373939.htm> (accessed December 19 2015)
- 6) Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE et al. (1993) Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet* (London, England) 341, 581-585.
- 7) 日本肝臓学会 (2005) エビデンスレベル分類・推奨グレード分類.
https://www.jsh.or.jp/liver/level%20classification.htm#le_1_1 (accessed December 20 2015)
- 8) 日本緩和医療学会 (2010) がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン.
https://www.jspm.ne.jp/guidelines/pain/2010/chapter01/01_03_01.php (accessed December 20 2015)
- 9) 日本乳癌診療学会 (2011) 乳癌診療ガイドライン2013年版－日本の実情を反映した使いやすいガイドラインを目指して－.
<http://www.jbcsftguideline.jp/howtouse/> (accessed December 20 2015)
- 10) Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ et al. (1985) Reproducibility and validity of a semi-quantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol* 122, 51-65.
- 11) Willett W (2013 p8) *Nutritional Epidemiology*. New York: Oxford.
- 12) Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. (2014) Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 129, e28-e292.
- 13) Willett W (2013) Ask the Expert: Healthy Fats.
<http://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-fats/> (accessed August 25 2015)
- 14) Willett W (2011) Ask the doctor: Coconut oil.
<http://www.health.harvard.edu/staying-healthy/coconut-oil> (accessed September 10 2015)
- 15) 消費者庁 (2010) 栄養成分及びトランス脂肪酸の表示規制をめぐる国際的な動向.
http://www.caa.go.jp/foods/pdf/100910_2.pdf (accessed September 6 2015)
- 16) WHO (2013) The effectiveness of policies for reducing dietary trans fat: a systematic review of the evidence.
<http://www.who.int/bulletin/volumes/91/4/12-111468/en/> (accessed December 21 2015)
- 17) 消費者庁 (2010) 栄養成分及びトランス脂肪酸の表示規制をめぐる国際的な動向.
http://www.caa.go.jp/foods/pdf/100910_2pdf (accessed December 20 2015)
- 18) 消費者庁 (2010) 「第2回トランス脂肪酸に係る情報の収集・提供に関する関係省庁等担当課長会議」議事要旨.
<http://www.caa.go.jp/foods/pdf/syokuhin178.pdf> (accessed September 2015)
- 19) 消費者庁 (2009) 日本人の食事摂取基準 (2010年版)におけるトランス脂肪酸に関する記述内容について (日本人の食事摂取基準 (2010年版) 策定検討会報告書より抜粋).
<http://www.caa.go.jp/foods/pdf/syokuhin82.pdf> (accessed October 15 2015)
- 20) WHO (2006) TRANS FATS FREE AMERICAS. CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS. April 26-27 2007, Washington DC. Summary
http://www.sldcu/galerias/pdf/sitios/diabetes/final_paho_who_task_force_conclusions_may_17_07pdfPAHO/ (accessed September 15 2015)
- 21) Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A et al. (2006) Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 354, 1601-1613.
- 22) Willett W, Mozaffarian D (2008) Ruminant or industrial sources of trans fatty acids: public health issue or food label skirmish? *Am J Clin Nutr* 87, 515-516.

- 23) Oh K, Hu FB, Manson JE et al. (2005) Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the nurses' health study. *Am J Epidemiol* 161, 672-679.
- 24) Mozaffarian D, Willett WC (2009) Review, Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *European Journal of Clinical Nutrition* (2009) 63, S5-S21.
- 25) Mozaffarian D, Willett WC (2007) Trans fatty acids and cardiovascular risk: a unique cardiometabolic imprint? *Curr Atheroscler Rep* 9, 486-493.
- 26) Mozaffarian D (2015) Diverging global trends in heart disease and type 2 diabetes: the role of carbohydrates and saturated fats. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3, 586-588.
- 27) Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB et al. (2005) Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr* 135, 562-566.
- 28) Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ et al. (2001) Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 345, 790-797.
- 29) CDC (2015) Top 10 Leading Causes of Death: United States, 1999-2013. <http://blogs.cdc.gov/nchs-data-visualization/2015/06/01/leading-causes-of-death/>. (accessed December 20 2015)