

Evolutionaire geneeskunde U bent wat u eet, maar u moet weer worden wat u at¹

F.A.J. MUSKIET

Darwin beschouwde de leefomstandigheden als de belangrijkste drijvende kracht achter de evolutie. Organismen voorzien de natuur van een grote genetische diversiteit en de natuur maakt hieruit een keuze. Ons genoom is gedurende de evolutie dus bij uitstek aangepast aan de omgeving, waaronder klimaat, voeding en pathogenen. *Homo sapiens* is ongeveer 160.000 jaar oud en ons genoom muteert met een snelheid van ongeveer 0,5% per miljoen jaar. Door de snelle verandering van onze omgeving in de afgelopen 100 jaar hebben we een conflict veroorzaakt tussen ons nog in het paleolithisch tijdperk ($2,5 \cdot 10^6$ tot 10^4 jaar geleden) verkerend genoom en deze omgeving. Dit conflict, en niet ons genoom per se, is de belangrijkste oorzaak van de huidige chronische (degeneratieve) ziekten, waaronder diabetes mellitus, hart en vaatziekten, bepaalde vormen van kanker en enkele psychiatrische ziekten. Inzake de voeding begon dit conflict ongeveer 10.000 jaar geleden bij de overgang van ons bestaan als jager-verzamelaars naar een agrarische samenleving die gepaard ging met een hoge consumptie van koolhydraten. Het conflict is geëscaleerd vanaf de industriële revolutie, en in een stroomversnelling geraakt vanaf het begin van de vorige eeuw, onder andere door een hoge inname van verzadigd vet en van mono- en disacchariden, een lage inname van vis en een ongunstige balans tussen energie inname en fysieke activiteit. We realiseren ons onvoldoende dat we een product zijn van de natuur. Nabootsing van de paleolithische leefomstandigheden naar moderne inzichten is van belang voor zowel primaire als secundaire preventie. Educatie vanaf de schoolleeftijd, (meer) aandacht voor voeding/leefstijl in de studies geneeskunde en farmacie, en een verplichte productinformatie die (veel) verder gaat dan de huidige summere aanduidingen kunnen een gunstige rol spelen bij de beslechting van het conflict.

Pathologie en Laboratoriumgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentie: Prof. dr. Frits A.J. Muskiet, Pathologie en Laboratoriumgeneeskunde, CMC-V, Kamer Y1.147, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen
E-mail: f.a.j.muskiet@lc.umcg.nl

¹ Samengesteld ter gelegenheid van de 'Prof. Dr. J.S. Faber Lezing' op 14 oktober 2004 in het Universitair Centrum voor Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen, ten behoeve van een breder publiek.

Trefwoorden: evolutie; genetische ziekten; natuurlijke selectie; omgevingsfactoren; voeding; preventie; hart- en vaatziekten; essentiële vetzuren; vitaminen

"Nothing in biology makes sense without evolution" is een uitspraak die in 1973 werd gedaan door Theodosius Dobzhansky, één van de grondleggers van de neo-Darwinistische evolutietheorie (i.e. de samengevoegde theorieën van Darwin en Mendel). Daaraan kan worden toegevoegd dat 'nothing in medicine makes sense without biology'. Toch speelt de evolutietheorie slechts een bescheiden rol in de geneeskunde. Dat is met name te betreuren in dit tijdperk van 'het genoom', waarbij de snel toenemende kennis van de genetica de indruk kan wekken dat alle medische ellende voortkomt uit ons erfelijk materiaal. 'Evolutionaire geneeskunde' (1), ook wel '(neo)-Darwinistische geneeskunde', leert ons daarentegen dat ons genoom nagenoeg perfect is, maar dat we ons in zowel de gezondheidszorg als de volksgezondheid de lessen van Darwin onvoldoende ter harte nemen. Op zoek naar de oorsprong van de soorten had Herbert Spencer het in 1851 over de 'survival of the fittest' (waarmee hij bedoelde 'evolutionary fittest') en lanceerde Charles Darwin in 1859 de door de biologen geprefereerde term 'natural selection'. Met 'natuurlijke selectie' verwees Darwin met name naar de invloed van 'de leefomstandigheden' ('conditions of existence'). Deze leefomstandigheden beschouwde hij als de belangrijkste drijvende kracht in de evolutie: het zijn vooral de factoren uit onze directe omgeving die (passief) selecteren uit de aangeboden genetische diversiteit, en in mindere mate de (actieve) 'sexuele (partner)selectie', de competitie binnen de soort, en de competitie met andere diersoorten. De achtergrond van de genetische diversiteit stamt uit het werk van Gregor Mendel van rond 1865. De genetische diversiteit die aan de omgeving wordt aangeboden bleek voort te komen uit de 'gene-shuffling' en de 'cross-overs' die optreden in de meiose, waardoor elk mens het product is van de tenminste 8×10^{12} opties die mogelijk zijn bij een enkele bevruchting. Deze recombinaties introduceren echter geen veranderingen in de totale genen pool. Daarvoor dienen aan deze pool, door middel van spontane mutaties, nieuwe genen te worden toegevoegd. Of deze bestaansrecht hebben wordt vervolgens door de natuur beoordeeld.

In dit artikel wordt onderbouwd dat de verreweg belangrijkste oorzaken van de huidige typisch westerse ziekten niet in ons genoom moeten worden gezocht

(2), maar in een conflict met de door onszelf veranderde omgeving (1-16); hier vooral toegespitst op een conflict met onze voeding. Vanuit de klassieke 'nature or nurture'-discussie en de tekortkomingen van de genetica om onze huidige 'grote' ziekten te verklaren wordt teruggegaan naar onze oorsprong als soort om hieruit ons onvermogen te verklaren om de steeds snellere culturele veranderingen te kunnen volgen.

'Nature or nurture'?

In deze tijd van het 'human genome project', 'genomics', 'transcriptomics', 'proteomics' en andere '-omics', is het voor het bewaren van het noodzakelijke evenwicht van belang om wat terrein terug te winnen voor de invloed van omgevingsfactoren op de fenotypische expressie van een organisme en daaraan toe te voegen de langetermijneffecten van omgevingsfactoren op de soort. Het wordt steeds duidelijker dat onze genen niet een starre 'blauwdruk' zijn van ons leven, maar dat we ons genoom ('genotype') beter kunnen beschouwen als een soort globaal recept, waaruit aan de hand van de ingrediënten uit de omgeving, maaltijden van uiteenlopende kwaliteit ('fenotypen') kunnen worden samengesteld; een fenomeen dat we goed kennen uit de ontwikkelingsbiologie, alwaar het wordt aangeduid met 'ontwikkelingsplasticiteit' ('developmental plasticity'). De aloude 'nature or nurture'-controverse is mogelijk toe aan vervanging door 'nature via nurture' waaruit, afhankelijk van de aard van de interactie tussen omgeving en genoom, de uitkomst op korte termijn kan variëren van gezondheid tot ziekte, en op de lange termijn (i.e. in evolutionaire terminologie) van succesvolle vermenigvuldiging tot uitsterven. Langetermijneffecten van omgevingsfactoren op onze soort zijn niet met harde bewijzen te onderbouwen, want de evolutie werkt slechts langzaam, maar er zijn inmiddels vele aanwijzingen die consistent in dezelfde richting wijzen.

Een voorbeeld kan worden ontleend aan familiäre hypercholesterolemie (FH; een overerfbaar LDL-receptordefect), hetgeen een conditie is die in de geneeskunde doorgaans wordt beschouwd als een 'puur genetische ziekte'. FH is een autosomaal-dominante aandoening, die wordt gekarakteriseerd door een sterk verhoogd serumcholesterol en een meer dan 50% cumulatief risico op fataal of niet-fataal verlopende atherosclerotische ziekte in aangedane mannen tot de leeftijd van 50 jaar, en een cumulatief risico van 30% in aangedane vrouwen tot de leeftijd van 60 jaar (17). Logischerwijs wordt FH, met een heterozygotiefrequentie van 1/500 in de blanke bevolking, momenteel dan ook in kaart gebracht, hetgeen in Nederland gebeurt via indexpatiënten en daaropvolgend familieonderzoek (18). Merkwaardigerwijs bood FH vóór 1900 echter een overlevingsvoordeel, maar dat sloeg na 1900 om naar het bovengenoemde overlevingsnadeel (19). Hierbij is de gedachte dat een hoog serumcholesterol een voordeel met zich meebracht in de tijd dat infectieziekten nog wijdverspreid voorkwamen. Deze hypothese wordt ondersteund door de waarneming dat LDL-receptor-deficiënte muizen beschermd zijn tegen letale endotoxemie en ernstige Gram-negatieve infecties doordat endotoxine bindt

aan het overvloedig aanwezige LDL. Vanaf omstreeks 1900 zijn de veranderingen in onze voeding en leefstijl in een stroomversnelling geraakt en is de hiermee gepaard gaande stijging van het risico van hart- en vaatziekten (CAD) mogelijk als eerst tot uiting gekomen in personen met FH. Zoals treffend verwoordt door Bray (3) "laadt de genetische achtergrond het pistool, maar haalt de omgeving de trekker over". In dit geval heeft echter niet een natuurlijke verandering van onze omgeving, maar hebben wijzelf de trekker overgehaald, met als gevolg ziekte op korte termijn en het verdwijnen van de onderliggende allelen op lange termijn. Analooq hieraan kunnen we ons afvragen waarom genen voor cystische fibrose, hemochromatose (HFE) en methyleen-tetrahydrofolaatreductase (MTHFR) polymorfisme zich zo wijd konden verspreiden als ze slechts nadelen met zich meebrengen. En waarom vinden we deze allelen vooral in de blanke bevolking? Om wijdverspreide ziekten met een genetische basis te doorgronden lijkt het dan ook van belang om de evolutionaire achtergrond van hun conservering te begrijpen. Conform de wetten van de evolutie is deze bedoeling veelal gelegen in een genetische aanpassing aan de leefomstandigheden, want het zijn immers vooral de leefomstandigheden die beslissen of het nieuwe allel bestaansrecht heeft.

Een genetische basis voor ziekten die in korte tijd epidemische vormen aannemen is dan ook zeer onwaarschijnlijk, tenzij de stelling is dat ons genoom ons tegen alles dient te beschermen. Onder het motto 'voorkómen is beter dan genezen' is hierbij de enige vraag met welke omgevingsfactor(en) we te doen hebben en daar de juiste conclusies uit te trekken. Bijvoorbeeld, epidemiologische gegevens (20) laten zien dat de (sterke) toename van astma gerelateerd is aan specifieke omgevings- en infectiefactoren, zoals het leven in steden, hogere blootstelling aan huisstofmijt, atmosferische verontreiniging, verandering van leefstijl, roken van de moeder, dieselgassen en gebrek aan blootstelling aan infecties op de kinderleeftijd (de z.g. hygiënehypothese). We kunnen hierbij dus lang en breed praten over diversiteit in de vatbaarheid voor astma, maar vanuit de volksgezondheid gezien is de enige conclusie dat we zelf de bijl aan de wortel hebben gezet van de genen die ons tegen astma beschermen of dat we de genen die ons gevoeliger maken voor astma hebben geactiveerd. Blijkbaar vallen hierbij de eerste slachtoffers in de meest gevoelige genotypes, waarnaar we refereren als 'genetische vatbaarheid voor astma'. Vanuit de gezondheidszorg gezien, en met name ten behoeve van de ontwikkeling van geneesmiddelen, is het voor het verkrijgen van pathofysiologisch inzicht uiteraard wel van belang om te weten met welke genen we het conflict hebben veroorzaakt, maar dat maakt astma nog geen 'genetische ziekte'.

Genetische ziekte

Wat is eigenlijk de definitie van een 'puur genetische ziekte' als met een fenylalaninearme voeding kan worden voorkómen dat fenylketonurie (PKU) ontspoot, en waarom lopen er in Saudi-Arabië mensen

rond die homozygoot zijn voor sikkelhemoglobine maar nagenoeg geen symptomen van de sikkelziekte vertonen (21)? Blijkbaar spelen de leefomstandigheden eveneens een rol bij ziekten die we momenteel louter op het conto van de genetica schrijven en speelt ook de genetische omgeving van het 'ziekteveroorzakende gen' een modulerende rol via z.g. 'modifier genes' (22, 23). Mogelijk is de rol van deze factoren in sommige gevallen zelfs belangrijker dan de aanwezigheid van het ziekte-veroorzakende gen per se.

Vanuit de epidemiologie wordt een genetische invloed veelal ontleend aan de mate van concordantie in monozygote tweelingen, maar dat levert een gevaar op als niet gecorrigeerd wordt voor concordantie in dizygote tweelingen. Een eenige tweeling heeft weliswaar een (grotendeels; 24) gelijke genetische constitutie, maar heeft, evenals een twee-eiige tweeling, ook op hetzelfde moment in dezelfde baarmoeder (i.e. omgeving) gezeten. Bekend is dat de groei van zowel monozygote als dizygote tweelingen afneemt vanaf de 30^{ste} zwangerschapsweek (24). De Barker-hypothese (25-27), ook wel genaamd de 'hypothese van het zuinige fenotype' ('thrifty phenotype'), leert ons dat de kwaliteit van deze baarmoederomgeving, zoals ontleend aan het geboortegewicht, van grote invloed is op het ontstaan van enkele chronische ziekten op latere leeftijd, waaronder CAD, type-2-diabetes-mellitus en zelfs een ziekte als schizofrenie (28). Inzake het risico van CAD geeft deze hypothese aan dat de omgeving ons, ongeacht het genotype, kan programmeren voor een 'zuinig bestaan', en dat er met name een conflict ontstaat indien deze intra-uteriene programmering voor 'zuinigheid' wordt gevolgd door extra-uteriene 'overvloed'. Populair gezegd: als je voor een dubbeltje geboren bent moet je je niet gedragen als een kwartje.

Het is dus niet eenvoudig een definitie te geven van een 'genetische ziekte' omdat elk fenotype per definitie een combinatie is van genotype en omgevingsfactoren. 'Genetische vatbaarheid voor een ziekte' en 'hoge penetrantie' zijn arbitraire kwalificaties op de vloeiende schaal van de invloeden van genotype en omgeving op een individu. De genetische variëteit in de 'germline' waar we momenteel in de geneeskunde tegenaan kijken is een momentopname die vooral te begrijpen is vanuit de evolutie en met name voortkomt uit de selectiedruk die wordt uitgeoefend door onze leefomstandigheden.

Selectiedruk

De evolutie is nog niet 'af' en de omgeving oefent nog steeds een grote selectiedruk uit. Uiteraard ook op ons, maar evenals andere soorten hebben we ons als soort via genetische diversiteit zo goed mogelijk ingedeekt tegen toekomstige veranderingen van de leefomstandigheden. De erbarmelijke omstandigheden bij het vervoer van slaven over de Atlantische Oceaan in de 16^e tot 19^e eeuw, met 30% mortaliteit door ernstige stormissen in de elektrolythuishouding (transpiratie, diarree, overgeven, o.a. door dysenterie), hebben mogelijk een selectie teweeggebracht van diegenen die er een efficiënte water- en zouthuis-

houding op na hielden (29). Deze z.g. 'Middle passage hypothese' is (heftig) omstrepen, maar zou, naast een laag geboortegewicht (30), de huidige hoge prevalentie van zoutgevoeligheid, hypertensie, beroerte en eindstadium van nierziekten in de Amerikaanse en Caraïbische negroiden kunnen verklaren. In Afrika wonen prostituees die al meerdere malen besmet zijn met HIV maar nooit AIDS zullen ontwikkelen (31) en in Europa wonen individuen die vanwege een 32 kb-deletie in het *CCR5*-gen (*CCR5Δ32*) beschermd zijn tegen HIV-infectie (32). Dit gen codeert voor de chemokinereceptor *CCR5* en wordt door HIV als cofactor gebruikt om T-cellen te infiltreren. Deze mutatie is reeds enkele honderden jaren aanwezig als bescherming tegen een onbekend organisme. Het tot voor kort latente overlevingsvoordeel van *CCR5Δ32*-homozygoten voor AIDS is sinds de intrede van HIV in stelling gebracht en zal dit allel op indirecte wijze in frequentie doen toenemen. Zoals vele handelingen in de geneeskunde, kan succesvolle behandeling van patiënten met HIV dus worden opgevat als het succesvol tegenwerken van de evolutie. Een voorbeeld van merkbare evolutionaire druk kan worden ontleend aan sikkelcelanemie, die beschouwd wordt als het prototype van een monogene ziekte. Het sikkelgen is echter een evolutionair succes: het gen is tussen de 70.000 en 150.000 jaar geleden op onafhankelijke wijze op tenminste 4 verschillende locaties in Afrika en 1 locatie in Saudië-Arabië/Centraal India ontstaan en verspreidt zich in sommige delen van Afrika nog steeds vanwege de selectiedruk van de malariaparasiet (33, 34). Hierbij wordt het kind dat homozygoot (HbSS) is voor sikkelhemoglobine aan de natuur opgeofferd, ten gunste van betere overlevingskansen van heterozygote broertjes/zusjes (HbAS), vergeleken met broertjes/zusjes met het wildtype (HbAA). In Nigeria is malaria de voornaamste doodsoorzaak in de eerste 5 levensjaren; bij de geboorte bedraagt de HbAS-prevalentie 24% en op de leeftijd van 5 jaar en ouder is deze gestegen tot 29% (34). Ook in Kenia hebben pasgeborenen met HbAS in de eerste 5 levensjaren een betere overleving dan kinderen met HbAA en HbSS (33). Een 'steady state' van het percentage HbS-dragers is in deze malariagebieden blijkbaar nog steeds niet bereikt. Kennelijk kunnen we het spontaan niet winnen van de malariaparasiet en is tot nader order sprake van een status-quo. Deze situatie zal naar alle waarschijnlijkheid worden verbroken door de opwarming van de aarde, waardoor het leefgebied van de malariamuskiet wordt verruimd en deze vanuit Afrika kan optrekken naar de huidige 'gematigde klimaten'. In het verlengde hiervan beschikken de microbiologen over angstaanjagende scenario's die de gevolgen beschrijven van de aanpassing van het West-Nijlvirus aan nieuwe vectoren en de verdere verspreiding naar Z-Amerika, of het ontstaan van nieuwe micro-organismen, zoals een aan de mens geadapteerde vogelgriep. Naar analogie van de Spaanse griep uit 1918 laat het zich raden hoe een eventuele pandemie zal uitpakken in de overleving van diegenen die hiervoor zeer gevoelig zijn of juist (passieve) resistentie bezitten.

De invloed van de omgeving op het fenotype wordt mogelijk nog te weinig gebruikt om daarmee ons voordeel te doen in de geneeskunde en daarbij niet direct naar een geneesmiddel te grijpen. Naar analogie van een fenylalanine-arm dieet voor de patiënt met PKU, zoutbeperking (en een diureticum) als eerste keuze bij hypertensie van de negroïd, of het voorkómen dat patiëntjes met 'severe combined immunodeficiency' (SCID; een adenosinedeaminase-defect) in contact komen met pathogenen, is er bijvoorbeeld geen a-priori-reden om aan te nemen dat we door de aanpassing van zijn/haar omgeving de symptomatologie van de patiënt met HbSS niet (deels) zouden kunnen onderdrukken. Met het terugdraaien van de perinatale switch van de hemoglobine-gamma-keten naar de beta-keten (en daarmee dus de vervanging van het HbS door HbF) zou de ziekte in principe volledig kunnen worden genezen. Zoals we verderop zullen zien is dit, in het licht van de snel toenemende kennis van de invloed van voedingsstoffen op de expressie van ons genoom, bepaald geen illusie.

Vanuit de evolutie gezien spelen de leefomstandigheden dus de belangrijkste rol in de selectie uit de aangeboden genetische diversiteit. De invloed van de leefomstandigheden op een individu begint reeds in de baarmoeder, en zoals we zullen zien reeds vóór de conceptie. De eicel waaruit elk van ons (deels) is opgebouwd, werd immers reeds aangelegd in de baarmoeder van onze grootmoeder en werd daarmee dus blootgesteld aan de leefomstandigheden van twee generaties. Om te begrijpen aan welke leefomstandigheden we ons als soort hebben aangepast moeten we echter nog verder teruggaan in de tijd.

De evolutie van ons genoom

In onze veilige omgeving, ingeënt tegen veel voorkomende infectieziekten en niet beslopen door een roofdier dat ons in gedachte heeft als maaltijd, zijn we ons er nauwelijks van bewust dat we een deel zijn van de natuur, dat het de natuur is die ons aanstuurt, dat ons genoom strikt bestemd is voor deze natuur en wel dié natuur waarop ons huidige genoom is geëvolueerd. Dat is voor een inheemse bevolking deels de direct omringende natuur, maar voor ons allen de Oost-Afrikaanse bakermat van hominiden² (35-37). De evolutie van de mens begon 5-6 miljoen jaar geleden toen we een gemeenschappelijke voorvader hadden met de huidige chimpansees en bonobo's. Via intermediären, zoals de *Australopithec*i, *Homo habilis* ('werkmens') en *Homo erectus* ('rechtopstaande mens'), en onze gemeenschappelijke voorouders (de eerste *Homo sapiens*, 'wijze mens'; zo'n 160.000 jaar geleden) duurt deze voort tot aan de huidige dag (38, 39). Ons genoom verandert slechts langzaam. De moleculaire-klokhypothese postuleert een verandering van ongeveer 0,5% per miljoen jaar (40). Ons genoom verschilt bijvoorbeeld voor slechts 1,24% met dat van de chimpansee (41) en wij mensen zijn in deze voor meer dan 99,9% aan elkaar gelijk. Het aantal 'single nucleotide polymorphisms' (SNPs; de verreweg meest voorkomende mutaties) wordt geschat op $2,1 \cdot 10^6$, i.e. 1 per 1.250 bp, en minder dan 1%

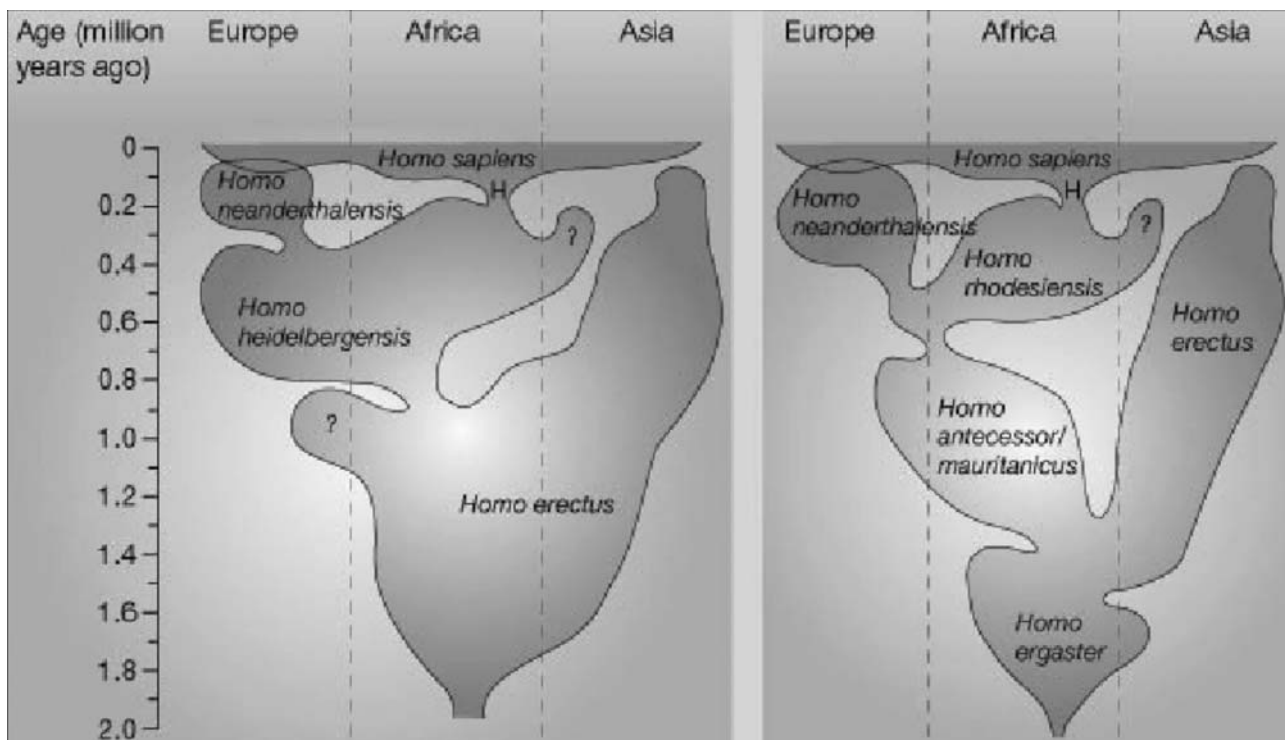
hiervan leidt tot een veranderd eiwit (42, 43). Kleine verschillen in ons genoom kunnen blijkbaar de oorzaak zijn van grote fenotypische verschillen, maar toch verkeert het overgrote deel van ons genoom nog in de paleolithische tijd ('stenen tijdperk') van de Oost-Afrikaanse omgeving. Dit stenen tijdperk strekt zich uit van 2,5 miljoen- tot ongeveer 10.000 jaar geleden, en op deze tijdschaal is de 160.000-jarige leeftijd van *Homo sapiens* niet erg indrukwekkend.

Vergeleken met de aanpassingssnelheid van ons genoom zijn onze huidige culturele veranderingen snel, en lopen de hiermee gepaard gaande veranderingen van onze omgeving in toenemende mate vóór de genetische muziek uit. Wij zijn ons vaak te weinig bewust van de consequenties van deze veranderingen (1-16). Om conflicten tussen omgeving en ons genoom te voorkómen hebben we, in het algemeen gesproken, onvoldoende inzicht in onze fysiologie. Zo is het bijvoorbeeld onwaarschijnlijk dat we op korte termijn Mars zullen koloniseren. Zelfs niet op middenlange termijn. Als onze aardappelen al op Mars willen groeien dan is het de vraag of ze, vanwege de lokale bodemsamenstelling, niet toxisch voor ons zullen zijn, dan wel deficiënties zullen veroorzaken. Want ook de aardappel is wat-ie eet. Voor de zekerheid zullen we dus onze eigen aardappelen moeten meenemen. Dit is niet louter theoretisch, want op de aarde zijn hiervan sprekende voorbeelden. Zo is het seleniumgehalte in onze voeding bijvoorbeeld afhankelijk van het seleniumgehalte van de bodem waarop de planten groeien en ons vee graast. In overeenstemming hiermee zijn er in China gebieden waar de bevolking lijdt aan seleniumintoxicatie terwijl in andere gebieden van de wereld (waaronder eveneens China) seleniumdeficiëntie voorkomt (44). Ondanks een inname boven de 'aanbevolen dagelijkse hoeveelheid' (ADH), worden (o.a. in Iran) mensen zinkdeficiënt vanwege de hoge fytaatgehaltes van het lokale brood. Ons genoom is dus bestemd voor een bepaalde omgeving (waaruit we onze voeding betrekken), want het is immers het product van die omgeving, en aanpassingen van ons genoom verlopen in het algemeen slechts langzaam. Ons genoom beschermt uitsluitend tegen omgevingsfactoren die in de evolutie bedreigend waren voor succesvolle overleving en reproductie. Dit ligt nogal genuanceerd, want die omgeving was niet voor ons allen gelijk. Hoe zag die omgeving er dan wel uit?

De consequenties van 'Out of Africa'

Zoals gezegd zijn alle huidige mensen genetisch verwant aan gemeenschappelijke stamvaders en stammoeders van zo'n 160.000 jaar geleden. Op grond van de huidige interindividuele genetische verschillen wordt geschat dat deze 'founder'-populatie, in de terminologie van de populatiegenetica ook wel een 'flessehals' genoemd, bestond uit zo'n 10.000 personen, hoewel recentere analyses spreken over 700 (45).

² Onder hominiden worden hier (klassiek) verstaan *Homo sapiens* en al zijn uitgestorven voorlopers en verwanten die recht op stonden, en kleine hoektanden en een vergrote herseninhoud hadden, inclusief de *Australopithec*i.



Figuur 1. Twee verschillende visies op de verspreiding van hominiden over de wereld volgens de 'Out of Africa'-theorie. H geeft op deze tijdsas aan de datering van de oudste *Homo sapiens* die tot nu toe is gevonden (zie ook figuur 2). Bron: Stringer (35), en White en medewerkers (53).

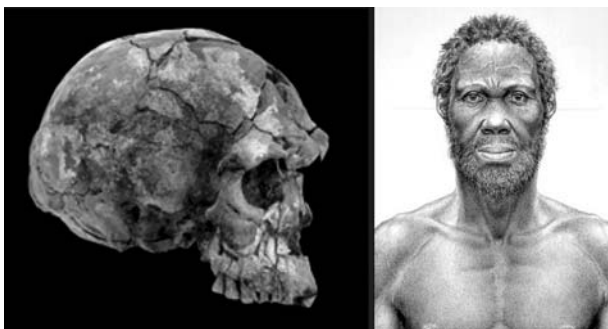
In de 3^e grote 'Out of Africa'-golf (figuur 1; 35-37) heeft een sub-Saharapopulatie van onze vroege voorouders zich vervolgens verspreid over de wereld. Analyses van mitochondriaal DNA laten zien dat er geen vermenging is opgetreden met de toen eveneens in Europa aanwezige Neanderthalers (46). 'Natural selection' sluit niet uit dat de toenmalige *Homo sapiens* deze tak heeft uitgemoord (47). Vanwege het ontbreken van voldoende fossielen is het tot nu toe nagenoeg onmogelijk gebleken om een betrouwbaar chronologisch beeld te construeren van de verspreidingsroute van *Homo sapiens* over de wereld. Deze begon zo'n 100.000 jaar geleden en vond waarschijnlijk plaats vanuit Oost-Afrika naar de rest van Afrika en het Midden-Oosten, en vanuit het Midden-Oosten naar Europa, Noord-Azië/Noord-Amerika/Zuid-Amerika en Zuid-Oost-Azië/Australië). Anatomisch moderne mensen waren 115, 62, 45 en 35 duizend jaar geleden reeds aanwezig in respectievelijk Israël, Australië, West-Azië en Europa (35). Zonder voortdurende 'mixing' konden populaties die gescheiden werden door grote afstand ('gene flow'), hoge bergguggen of brede rivieren min of meer afzonderlijk evolueren in de tijd. Mogelijk veroorzaakte de vulkanische winter die 70.000 jaar geleden volgde op de uitbraak van de Indonesische Toba-vulkaan een tweede (wereldwijde) 'flessehals' en een daarmee samenhangend verlies van allelen door 'genetic drift' (het door toeval verliezen van allelen in kleine populaties). Zo ontstonden, verspreid over de wereld, en verder geselecteerd door de lokale omgeving, uiteindelijk de 5 rassen die in de biologie worden onderscheiden: i.e. negroïd, Kaukasisch, Aziatisch, inheemse Alaska-/Amerikaanse indiaan, en inheems-

Hawaiï/andere Pacifische eilanden. Hierbij wordt slechts onderscheid gemaakt op grond van een handjevol genen die tot expressie komen in de vorm van uiterlijke kenmerken (48). Overeenkomend met deze 5 rassen en de veronderstelde verspreidingsroute van *Homo sapiens* over de wereld geeft multivariate analyse van microsatellietmarkers in 5 populaties een clustering te zien in 5 regio's, met een afnemende genetische variatie in de volgorde: sub-Sahara-Afrika > Eurazië > Oost-Azië > Oceanië > Amerika (45). De genetische variatie die tot stand kwam via mutatie, natuurlijke selectie, 'gene flow' en 'genetic drift', volgend op de 'Out of Africa'-migratie, kunnen we echter slechts zeer ten dele afleiden uit de genen die voor onze uiterlijke kenmerken coderen. Indien we de totale genetische variatie van de huidige mens op 100% stellen, dan blijkt dat er een grotere variëteit bestaat tussen individuen binnen een bepaalde populatie (93-95%), dan tussen de populaties binnen een enkel ras (2%), of tussen de rassen onderling (3-5%) (49, 50). De overgangen tussen de rassen/regio's zijn vloeïend en de geschiedenis van *Homo sapiens* is simpelweg te jong voor een zinvol biologisch onderscheid op basis van ras. Overeenkomend met het ontstaan van *Homo sapiens* in Afrika hebben Afrikanen de grootste genetische diversiteit en staan niet-Afrikanen in deze dichter bij elkaar. Met andere woorden: willekeurige donkere Afrikanen (extrema: b.v. de Zuid-Afrikaanse San vs. de Keniaanse Mkamba) verschillen sterker van elkaar dan sommige donkere Afrikanen (b.v. de Keniaanse Mkamba) verschillen van blonde blauwogige Kaukasische individuen met een blanke huidskleur. Australische aboriginals staan genetisch ook dichter bij andere niet-Afrikanen dan

bij de Afrikanen (40). Wel is het uiteraard zo dat we momenteel geen sikkelziekte hoeven te vermoeden bij een blanke Kaukasiër, maar evenzo heeft ook de inheemse donkere Zuid-Afrikaan een kans op de sikkelziekte gelijk aan nul.

Vanwege de migratie waren aanpassingen nodig, zoals de reeds genoemde kleur van de huid. Het blijkt dat de huidskleur van een inheemse bevolking sterk gecorreleerd is met de blootstelling van hun woongebied aan UV-straling (51, 52). De eerste *Homo sapiens* (figuur 2; 53, 54) was zwart om zich te beschermen tegen UV-geïnduceerde beschadiging van de zweetkliertjes en de fotolyse van circulerend folaat tijdens passage in de oppervlakkige bloedvaten van de huid (51). Bij de migratie naar de 'gematigde klimaten' werd een donkere huid een nadeel voor de synthese van vitamine D. Een vitamine-D-tekort veroorzaakt rachitis in kinderen, osteomalacie in volwassenen en is betrokken bij de pathogenese van osteoporose. Een langdurig vitamine-D-tekort in een populatie heeft een uitgesproken negatieve invloed op het verkrijgen van nageslacht, want hiermee gaat gepaard een bekkenvernauwing die een normale bevalling niet meer mogelijk maakt (55). Een efficiëntere vitamine-D-synthese werd bevorderd door het verlies van pigment, maar waarschijnlijk was deze aanpassing niet afdoende voor het behoud van een adequate calcium- en bothomeostase. Naast actieve opname van calcium via het door vitamine D geïnduceerde transporteiwit in de darm, moest door middel van passieve diffusie het deficit worden opgevuld. De gedachte is dat de nu blanke Kaukasiërs verder geselecteerd werden op het behoud van intestinale lactase-activiteit na de zuigelingsleeftijd; een voorbeeld van een aanpassing die uiteraard niet is af te lezen uit onze uiterlijke kenmerken. Deze nieuwe eigenschap maakte het drinken van (calciumrijke) melk door de meeste volwassen Kaukasiërs mogelijk; een conditie van lactosetolerantie die we eveneens aantreffen bij een aantal (andere) herdervolken en enigszins ironisch aanduiden met 'lactasedeficiëntie' in de rest van de wereldbevolking (55).

De melaninepigmentatie van de huid blijkt een snel adaptief optimum tussen fotoprotectie en vitamine-D-synthese en heeft zich in de korte evolutie van de hui-



Figuur 2. Schedel en reconstructie van *Homo sapiens idaltu* zoals gevonden in de Middle Awash (Ethiopië) in 1997 en gedateerd op 160.000 jaar BC. Dit is de oudste *Homo sapiens* die tot nu toe is gevonden. Mogelijk staat u momenteel dus oog in oog met Adam. Bron: White en medewerkers (53), en Gibbons (54).

dige mens meerdere keren aangepast. Huidskleur is derhalve van geen waarde voor de fylogenetische classificatie (51). Het enige dat donkere Afrikanen in deze gemeen hebben is dat ze geadapteerd zijn aan een hoge UV-bestraling en dat ze dus, t.o.v. de inheemse bevolking, een nóg grotere kans lopen om vitamine-D-marginaal te worden bij emigratie naar landen op hogere breedtegraden. Geschat wordt dat een persoon met een donkere huid in de UK per week 3 zonnebadsessies van elk 2 uur moet ondergaan om een optimale vitamine-D-status te verkrijgen (56). Een compensatie van hun calciumhuishouding door eveneens melk te gaan drinken is geen goed idee, met uitzondering van de eveneens aan lactose geadapteerde populaties. Omgekeerd is een blanke huid niet geadapteerd aan de Australische zon, met als gevolg een epidemie aan huidkanker onder de blanke immigranten.

Ten opzichte van de snelheid waarmee de derde 'Out of Africa'-golf zich over de wereld heeft voortbewogen vinden de recente migraties te snel plaats. De klinische les hieruit is dat genetische adaptatie aan lokale omstandigheden veel tijd kost en dat dit voor migranten kan resulteren in een conflict tussen hun genoom en de nieuwe leefomstandigheden. Voor vitamine D wordt deze les tegenwoordig vertaald in een hogere ADH ten behoeve van personen met een donkere huidskleur, ongeacht of ze een gebruikelijke blootstelling hebben aan zonlicht. Hun ADH voor vitamine D is hoger dan voor personen met een lichte huidskleur en een gebruikelijke blootstelling aan zonlicht (57). Een ander advies dat uit deze les voortvloeit is om de huid, en vooral een huid die gemakkelijk verbrandt, slechts met mate aan de zon bloot te stellen (58). Adviezen die beogen om aan de ene kant huidkanker en aan de andere kant een lage vitamine-D-status te voorkómen staan dus lijnrecht tegenover elkaar (56), hetgeen om een consensus vraagt in de vorm van een individu-afhankelijke balans die gebaseerd is op de aanpassingen van dat individu aan zijn/haar *inheemse* omgeving.

Conflict tussen omgeving en genoom

Veranderingen van leefomstandigheden door migratie kunnen de huidige 'grote' ziekten uiteraard niet verklaren. De huidige explosie van CAD in de ontwikkelingslanden, zoals India, toont ons dat men voor het verkrijgen van CAD niet hoeft te migreren. De oorzaak hiervan moet worden gevonden in de verandering van onze omgeving naar onze genoegens. Het hieruit voortkomende conflict met ons genoom vormt de belangrijkste oorzaak van de huidige chronische degeneratieve ziekten, waaronder CAD, type-2-diabetes-mellitus en enkele vormen van kanker, waaronder met name kanker van de prostaat en de borst (2, 59, 60). Naar huidige inzichten heeft minder dan 5% van de belangrijkste maligniteiten en CAD een 'louder' overerfbare genetische basis, i.e. wordt veroorzaakt door hoogpenetrante mutaties in de 'germline' zoals de LDL-receptor voor het ontstaan van FH (2), en *BRCA1* en *-2* voor het ontstaan van borstkanker (61). Inzake het ontstaan van CAD ontstond het conflict tussen omgeving en genoom ongeveer 10.000

jaar geleden, toen we ons van jager-verzamelaars hebben omgeschoold naar een grotendeels agrarische gemeenschap. Dat is niet meer dan 400-500 generaties geleden. Het conflict is geëscaleerd vanaf de industriële revolutie en met name het begin van de vorige eeuw, onder andere door een hoge inname van verzadigd vet en van mono- en disacchariden, een lage inname van vis, en een ongunstige balans tussen energie-inname en fysieke activiteit. Een samenvatting van de sterkte van het bewijs voor de invloed van voedingsmiddelen, voedingsstoffen en andere factoren op het risico van obesitas, type-2-diabetes mellitus, CAD, kanker, ziekten van het gebit en osteoporose is weergegeven in tabel 1 (62). Opmerkelijk is dat er geen tegenstellingen bestaan in deze factoren voor wat betreft hun invloed op de afzonderlijke ziekten: factoren die betrokken zijn bij het ontstaan van CAD zijn bijvoorbeeld eveneens betrokken bij het ontstaan van kanker.

Sinds de landbouwrevolutie zijn we meer koolhydraten uit granen gaan eten en is het aandeel van groente en fruit in onze voeding gedaald. Deze verandering kent zijn weerga niet: geen enkele andere in de vrije natuur levende primaat eet routinematig granen (5). Momenteel leveren acht graansoorten 56% van de wereldvoedselenergie en 50% van alle in de wereld geconsumeerde eiwitten (63). Zonder granen zou de mensheid niet de progressie hebben kunnen doormaken zoals die zich heeft voltrokken sinds de landbouwrevolutie en zouden we de wereldbevolking bij lange na niet kunnen voeden. Dat (ongekookte) granen desalniettemin niet tot de optimale voeding van mensen behoren kan o.a. afgeleid worden uit de toxiciteit van hun antinutriënten (i.e. stoffen die interfereren met de absorptie van vitamines, mineralen en andere nutriënten, zoals lectines, fytaat, protease-inhibitoren) en eveneens uit de epidemiologie van coeliakie, i.e. overgevoeligheid voor gluten (graaneiwitten, waaronder gliadine). De granen hebben er geen enkel evolutionair voordeel bij om door ons gegeten te worden en als ze tot ons normale voedsel behoorden hadden we wel een evolutionair antwoord verworven om hun antinutriënten te kunnen doorstaan. Op grond van serologische gegevens wordt geschat dat de prevalentie van glutenovergevoeligheid maar liefst 1/150 bedraagt (64). Moleculaire nabootsing van lichaamseigen structuren door peptiden die ontstaan bij de vertering van gluten ligt ten grondslag aan het ontstaan van coeliakie in daarvoor gevoelige mensen. Dat zijn vooral diegenen met HLA-DQ2 (95% der patiënten) en het daaraan via 'linkage disequilibrium' gekoppelde HLA-B8. Het eten van gluten heeft op deze types mogelijk een selectiedruk uitgeoefend, want binnen Europa neemt de frequentie van HLA-B8 af in de richting van het nabije Oosten (tweestromenland; Mesopotamië). Dit is de regio waar granen zo'n 10.000 jaar geleden als eerste werden verbouwd en geconsumeerd (63). Ter vergelijking: in Nederland wordt de landbouw pas vanaf 5.000 jaar voor Christus bedreven. Vóór de landbouwrevolutie waren onze voorvaders jager-verzamelaars en deze zijn doorgaans slank, fit en grotendeels vrij van de kenmerken en symptomen van chronische

ziekten. Overschakeling naar een voeding die gebaseerd is op granen ging aanvankelijk ten koste van zowel de kwantiteit als de kwaliteit van hun leven, zoals ontleend aan de reductie van lichaamslengte, kortere levensduur, verhoogde kindersterfte, verhoogde incidentie van infectieziekten, osteoporose, osteomalacie, rachitis en tandbederf, en ook van (andere) ziekten die berusten op deficiënties van vitamines en mineralen, waaronder ijzerdeficiëntie. Met het aannemen van een westerse leefstijl kregen ze te maken met obesitas, type-2-diabetes, CAD en andere westerse ziekten (9, 63). Cordain (63) spreekt derhalve over granen als een 'zwaard met twee scherpe kanten'. Als ruggengraat van de landbouwrevolutie zijn granen debet aan de culturele progressie van de mensheid en daarmee o.a. de enorme toename van de wereldbevolking. Aan de andere kant zijn hieruit grootschalige oorlogen, hongersnoden, epidemieën, sociale klassen en eveneens enkele westerse ziekten voortgekomen.

Een hogere koolhydraatinname om daarmee de vetinname, en met name de consumptie van verzadigd vet, te reduceren, is één van de speerpunten van gerenommeerde organisaties als het 'National Cholesterol Education Program', 'National Institute of Health', en de 'American Heart Association (AHA)' (65, 66). We moeten onze calorieën immers ergens vandaan halen en de redenering is derhalve simpel. Van eiwit moeten we niet al teveel hebben want dat geeft een belasting van de lever (ammoniakdetoxificatie), hart, botten en de nieren (67). Bovendien komt eiwit tegenwoordig vaak samen met vet, en vet veroorzaakt CAD en enkele veel voorkomende vormen van kanker (68). Alcohol is geen optie, dus dan maar koolhydraat want meer macronutriënten kennen we niet. Het bereik van de huidige aanbevelingen van vier toonaangevende organisaties bedraagt: vet 20-30 energieprocent (en%), verzadigd vet 6 tot <10 en%, eiwit 12-22 en% en koolhydraat 55+ tot 60 en% (65). Deze aanbevelingen hadden succes. Van 1960 tot 1995 daalde de vetinname in de VS van 40 naar 33 en% en steeg de koolhydraatinname van 45 naar 52 en% (66). Er was echter een tot nu toe weinig geapprecieerde keerzijde. Vervanging van verzadigd vet door koolhydraat doet weliswaar het cholesterol en LDL-cholesterol dalen, maar ook de triglyceriden stijgen en daarmee het HDL-cholesterol dalen, met een minimaal effect op de cholesterol/HDL-ratio (66, 69). Dit gebeurt met name bij hypercalorische voeding. Bovendien is aan de literatuur geen wetenschappelijk bewijs te ontleen dat een hoge vetinname CAD veroorzaakt en onze ureumcyclus loopt pas vol bij een eiwitinname boven de 35 en% (70). Jager-verzamelaars als de Groenland-eskimo's kregen bijvoorbeeld 96% van hun voeding uit dierlijke materialen en dat aandeel bedroeg 77% voor de aboriginals in Australië (71). CAD kwam in deze gemeenschappen nagenoeg niet voor. Sterker nog, dat voeding uit de zee CAD voorkomt, eveneens een AHA-aanbeveling (72), vindt zijn oorsprong in de waarneming dat traditioneel etende Groenland-eskimo's een opvallend lage mortaliteit aan CAD hebben (73, 74). Er is dus geen bewijs dat we minder eiwit,

Tabel 1. Samenvatting van de sterkte van het bewijs voor de invloed van voedingsmiddelen en voedingsstoffen op het risico van obesitas, type-2-diabetes-mellitus, hart- en vaatziekten (CAD), ziekten van het gebit en osteoporose

	Obesitas	Diabetes type 2	CAD	Kanker	Ziekten v.h. gebit	Osteoporose ¹
Energie en vetten						
Hoge inname van energie-compacte voedingsmiddelen	O ↑					
Verzadigde vetzuren		W ↑	O ↑			
Trans-vetzuren			O ↑			
Voedingsscholesterol			W ↑			
Myristinezuur (14:0) en palmitinezuur (16:0)			O ↑			
Linolzuur			O ↓			
Vis en visolie (EPA en DHA)			O ↓			
Plantensterolen en -stanolen			W ↓			
Alpha-linoleenzuur			W ↓			
Oliezuur			W ↓			
Stearinezuur			W-GR			
Noten (ongezouten)			W ↓			
Koolhydraten						
Hoge inname van niet-zetmeelpolysacchariden (i.e. vezels)	O ↓	W ↓	W ↓			
Vrije suikers (frequentie en hoeveelheid)					O ↑	
Suikervrije kauwgum					W ↑	
Zetmeel					O-GR	
Volkorengranen			W ↓			
Vitaminen						
Vitamine-C-deficientie					O ↑	
Vitamine D					O ↓	O ↓
Vitamine-E-supplementen			O-GR			
Folaat			W ↓			
Mineralen						
Hoge natriuminname			O ↑			
Zout en zout-geconserveerde voeding				W ↑		
Kalium			O ↓			
Calcium						O ↓
Fluoride, lokaal					O ↓	
Fluoride, systemisch					O ↓	W-GR
Fluoride, overmaat					O ↑	
Hypocalciëmie					W ↑	
Vlees en vis						
Geconserveerd vlees				W ↑		
Chinees stijl gezouten vis				O ↑		
Fruit (inclusief bessen) en groente						
Fruit (inclusief bessen) en groente	O ↓	W ↓	O ↓	W ↓		
Gehele stuks vers fruit					W-GR	
Dranken, niet-alcoholisch						
Met suiker gezoete frisdranken en vruchtendranken	W ↑				W ↑	
Zeer hete (thermische) dranken (en voeding)				W ↑		
Ongefilterde gekookte koffie			W ↑			
Dranken, alcoholisch						
Hoge inname van alcohol			O ↑	O ↑		O ↑
Lage tot matige alcoholinname			O ↓			
Andere, afkomstig uit voeding						
Aflatoxinen				O ↑		
Gewicht en fysieke activiteit						
Abdominale obesitas		O ↑				
Overgewicht en obesitas		O ↑	O ↑	O ↑		
Vrijwillig gewichtverlies in personen met overgewicht/obesitas		O ↓				
Laag lichaamsgewicht						O ↑
Fysieke activiteit, normaal	O ↓	O ↓	O ↓	O ↓, W ↓		O ↓
Fysieke inactiviteit/inactieve leefstijl	O ↑	O ↑				
Andere factoren						
Exclusieve borstvoeding	W ↓					
Maternale diabetes		O ↑				
Intra-uteriene groeiretardatie		W ↑				
Goede mondhygiëne/afwezigheid van plaques					O ↓	
Harde kaas					W ↓	
Milieuvariabelen						
Huis- en schoolmilieus die de keuze van gezonde voeding stimuleren	W ↓					
Sterke marketing van energie-compacte voeding en fast-food restaurants	W ↑					
Ongunstige socio-economische omstandigheden	W ↑					

O ↑ : Overtuigend verhoogd risico; O ↓ : Overtuigend verlaagd risico; O-GR: Overtuigend geen relatie; W ↑ : Waarschijnlijk verhoogd risico. W ↓ : Waarschijnlijk verlaagd risico; W-GR: Waarschijnlijk geen relatie; EPA: eicosapentaëenzuur; DHA: docosahexaëenzuur
¹ alleen overtuigende (O) en waarschijnlijke (W) bewijzen zijn hierin opgenomen. Raadpleeg het WHO-rapport voor de definities van de sterkte van het bewijs en voor details (62).

vet of vlees zouden moeten eten omdat dit atherosclerose veroorzaakt (71, 75-77). Integendeel, er zijn sterke aanwijzingen dat we gedurende de evolutie zijn geadapteerd aan het eten van vlees en dat deze adaptatie onze levensverwachting zelfs heeft verlengd (77). Wel is er sterk bewijs dat verzadigd vet ons geen goed doet, maar dat hebben onze vroege voorvaders dan ook weinig gegeten. Strikt genomen bestaan er overigens geen 'goede' en 'slechte' natuurlijke vetten, want het gaat in voeding om de (evolutionair vastgelegde) balans (4). Zo gesteld werd deze balans verstoord toen we vee gingen houden, dit vee gingen vetmesten met granen (i.e. het bevorderen van de synthese van verzadigd vet), en deze obese beesten met afwijkende vetzuursamenstelling gingen consumeren (78). Vlees van wilde dieren bevat 2-4% vet met relatief hoge gehalten aan mono-onverzadigde en ω 3-vetzuren, terwijl gedomesticeerd, op graan levend, vee 20-25% vet bevat dat voornamelijk bestaat uit verzadigd vet (9). Ook een koe is wat ze eet (en hoeveel ze beweegt), maar wij vinden dat taaie vlees en die 'wild' smaak van hun tegenhangers in de natuur gewoon niet aangenaam. Overigens wordt deze wildsmaak o.a. veroorzaakt door ω 3-vetzuren en aromatische oliën afkomstig uit planten. Laatstgenoemden hebben antimicrobiële, antibiotische en antioxidant eigenschappen; blijkbaar is 'onaangenaam' niet noodzakelijkerwijs ongezond, maar dat weten we al sinds we als kind dat bord spinazie volledig moesten leegeten.

Analyse van de voeding van 229 gemeenschappen van jager-verzamelaars (tabel 2) suggereert dat we tot 10.000 jaar geleden veel meer eiwit en vet hebben gegeten en veel minder koolhydraat (9, 70). Als *Australopithecus* waren we nog (grotendeels) vegetariërs, maar dat zijn we nu niet meer en we zijn al helemaal geen veganisten. Daarvoor zijn talrijke aanwijzingen uit de vergelijkende anatomie van de huidige mens, de *Australopithecus* (b.v. met de 2,6-3,2 miljoen jaar oude 'Lucy' uit Ethiopië; 46) en de vegetarische primaten, maar eveneens uit de kennis van de micronutriënten die voor de huidige mens (conditioneel) essentieel zijn. Ten opzichte van de vegetarische primaten, zoals de gorilla, hebben we b.v. kleinere

(hoek)tanden, een minder krachtige kaak en, in relatieve zin, een meer dan 2 maal langere dunne darm, en een meer dan 2 maal kortere dikke darm (76). Zonder dierlijke voeding hebben we problemen met vitamine B₁₂, vitamine D en docosahexaeenzuur (DHA, 22:6 ω 3; een ω 3LCP) (79). De adaptatie van vegetariër naar omnivoor begon ongeveer 2,5 miljoen jaar geleden en omstreeks 100.000 jaar geleden beschikte de anatomisch moderne mens over vernuftige gereedschappen om te jagen en voor de slacht (77). De 'paleovoeding' was echter ook geen Atkins-dieet. Het laagkoolhydraat-hoogvleesdieet van Atkins levert een hoge inname van eiwit, totaal en verzadigd vet en zout, en een lage inname van koolhydraten, ω 3-vetzuren, groente, fruit en vezels. De hiermee gepaard gaande excessieve vetverbranding veroorzaakt een milde ketose. De uitscheiding van zuur en van calcium in de urine zijn sterk aan elkaar gerelateerd (6) en derhalve werkt dit dieet, althans theoretisch, bevorderend op het ontstaan van osteoporose. Andere potentiële gevaren zijn CAD, lever en nierziekten, en enkele langetermijngezondheidsproblemen die verband houden met de introductie van micronutriëntdeficiënties (9, 65, 67). De grootste overeenkomst heeft de jager-verzamelaarvoeding met de traditionele mediterrane voeding (tabel 2), waarvan het CAD-verlagende effect is aangetoond in zowel epidemiologische als interventiestudies (80, 81).

We hebben in een te korte tijd onze voedingssamenstelling aangepast aan hetgeen we gemakkelijk op grote schaal kunnen produceren en wat we lekker vinden en dat is niet noodzakelijkerwijs een synoniem van onze oervoeding. Het is belangrijk om te begrijpen waarop ons genoom is geëvolueerd, want ook hier geldt dat we het verleden moeten kennen om het heden te kunnen begrijpen. Misschien kunnen we gegevens ontlenuen aan de vergelijking met onze naaste verwanten en aan onze fysiologie.

Wij mensen hebben wat met vet

Eén van de opvallendste verschillen met onze naaste verwanten is onze grote hersenomvang. Hersenomvang kan worden uitgedrukt in het zogenaamde 'encefalalisatiequotiënt' (EQ), zijnde de ratio van hersen-

Tabel 2. Vergelijking van enkele voedingen en diëten (9).

	Jager-verzamelaar	Laagkoolhydraat- Atkins-dieet	Traditioneel laagvet- Ornish-dieet	Traditioneel mediterraan
Eiwit (en%)	hoog (19-35)	matig (18-23)	laag (<15)	matig (16-23)
Koolhydraat (en%)	matig (22-40)	laag (4-26)	hoog (80)	matig (50)
Totaal vet (en%)	matig (28-47)	hoog (51-78)	laag (<10)	matig (30)
Verzadigd vet	matig	hoog	laag	laag
Mono-onverzadigd vet	hoog	matig	laag	hoog
Meervoudig onverzadigd vet	matig	matig	laag	matig
Omega-3-vet	hoog	laag	laag	hoog
Totaal vezels	hoog	laag	hoog	hoog
Fruit en groente	hoog	laag	hoog	hoog
Noten en zaden	matig	laag	laag	matig
Zout	laag	hoog	laag	matig
Geraffineerde suikers	laag	laag	laag	laag
Glykemische lading	laag	laag	hoog	laag

gewicht en lichaamsgewicht (of lichaamsoppervlak), voor de moderne mens gesteld op 100. De volwassen chimpansee heeft bijvoorbeeld een hersenmassa van ± 400 g (EQ 42) tegen zo'n 1.400 g (EQ 100) van de huidige mens (82). Ons brein bestaat voor zo'n 60% uit vet, en dit vet bestaat voor een groot deel uit langeketen-meervoudig-onverzadigde vetzuren (LCP; ≥ 20 koolstofatomen, 3 of meer dubbele bindingen in de methyleen-onderbroken *cis*-configuratie), maar evenzo uit cholesterol en verzadigde en mono-onverzadigde vetzuren. De LCP DHA (22:6 ω 3) en arachidonzuur (AA; 20:4 ω 6) maken elk ongeveer 8% uit van het drooggewicht van onze hersenen (47). Een minder opvallend verschil t.o.v. de chimpansee is ons omvangrijk vetweefselcompartiment. Het vormt de ronde contouren van onze buik, billen, dijen en de vrouwelijke borsten (47). Deze contouren zijn betrokken bij de partnerselectie; wij hebben wat met vet! Een à terme geboren baby van 3.500 g bevat ongeveer 1.000 g vetweefsel dat voor meer dan 90% is gelegen onder de huid en ongeveer 500 g vet (i.e. triglyceriden) bevat. Onder de landdieren, waaronder de chimpansee, is deze omvangrijke afzetting van vet in de menselijke foetus uniek. Het overlevingsvoordeel lijkt duidelijk: triglyceriden zijn hoogenergetisch, nemen t.o.v. glycogeen weinig volume in, isoleren ons tegen de kou en doen dienst als schokbrekers. Bovendien vormt de lever, in sterk negatieve energiebalans, uit vet ketonlichamen, die (deels) de rol van glucose kunnen overnemen om onze hersenen van energie te voorzien, met name in pasgeborenen. Behalve voor energie worden de ketonlichamen in de groeiende hersenen eveneens gebruikt voor de synthese van structurele elementen, i.c. cholesterol en verzadigde en mono-onverzadigde vetzuren. Vanwege de evolutionaire sturing door de omgeving is het aannemelijk dat de complexe genetische aanpassingen die nodig waren voor het opslaan van vet zich hebben kunnen voltrekken in een periode van overvloed. De onderliggende genen maken deel uit van wat genoemd wordt het 'zuinige genotype' ('thrifty genotype') omdat deze genen ons beschermen tegen de legendarische '7 magere jaren'.

De toename van onze hersenomvang begon ongeveer 2 miljoen jaar geleden ten tijde van de intrede van *Homo habilis*, de vroegste mens met een volwassen hersengewicht van ongeveer 590 g (83). Tijdens de ontwikkeling van de huidige mens vindt het overgrote deel van de hersengroei plaats in zowel de foetale als postnatale periode tot de leeftijd van ongeveer 2 jaar (84). De hersenen verbruiken in een pasgeborene zo'n 74% van de basale energiebehoefte tegen nog altijd zo'n 23% in een volwassene (85) en slechts 8-9% in andere volwassen primaten (83). Deze aanvoer van energie moet constant zijn, want in tegenstelling tot andere organen kan het metabolisme van de hersenen niet worden down-gereguleerd (85). Op deze wijze beschermt het vetweefsel de pasgeborene onder andere tegen de noodzaak van het vasten direct na de geboorte, want de moedermelkproductie komt immers niet direct op gang. De groei van de hersenen van ± 400 g bij de geboorte naar ongeveer 1.100 g op 2 jarige leeftijd heeft samen met het hoge energiever-

bruik o.a. tot gevolg dat mensenkinderen t.o.v. andere diersoorten voor een opvallend lange periode fysiek afhankelijk zijn van hun moeder. Er bestaat namelijk een 'budget' voor het basaalmetabolisme in zoogdieren, waardoor de hoge energiebehoefte van onze hersenen gecompenseerd moest worden door een lagere spiermassa (85): het is òf hersenen òf spieren. 'Als je niet sterk bent moet je slim zijn' is dus evolutionaire geschiedvervalsing, want we *waren* sterk (maar dom) en hebben gekozen voor slim (en dus zwak). De 1 ton zware, louter vegetarische, rinoceros met een hersengewicht van 350 g (<0,1%) heeft bijvoorbeeld duidelijk voor het behoud van spieren gekozen en haar kind loopt en rent korte tijd na de geboorte. Onze hersenen lijken derhalve een evolutionaire en metabole luxe, want het aanvankelijke overlevingsvoordeel hiervan is niet direct evident en al zeker niet in ons vroege leven. Andere diersoorten hadden een dergelijk brein niet nodig voor hun overleving, en het uiteindelijke voordeel van onze grote hersenen moet dan ook geleidelijk tot stand zijn gekomen d.m.v. natuurlijke selectie. Ook is het de vraag waarom onder de landdieren deze hersengroei alleen optrad in mensen en niet (eveneens) in andere diersoorten. Het is ondenkbaar dat deze 'verkwisting' van energie kon plaatsvinden door vegetariër te blijven. De voedingswaarde van de toenmalige plantaardige voeding is daarvoor te laag (83) en we moesten derhalve een bron met kwalitatief hoogwaardige voeding hebben aangeboord. Samengevat komt de gedachte op dat de toename van ons hersengewicht aanvankelijk optioneel was en uitsluitend kon optreden onder de condities van de constante beschikking over een kwalitatief hoogwaardige voeding, die op zijn beurt het podium verschafte voor een zich hierop geleidelijk aanpassend genoom (82). Deze genetische aanpassingen, die nodig waren voor zowel de groei van ons vetweefsel als de groei van onze hersenen, moeten vooral gezocht worden in de eiwitten die zorgdragen voor het afzetten van vet in weefsels, zoals transporteiwitten (albumine, alfa-foetoproteïne, apolipoproteïnen, vetzuurbindende eiwitten) en enzymen (lipoproteïnelypase, acyltransferases) (47). Overigens dient hierbij vermeld dat een grote hersenomvang niet noodzakelijkerwijs iets zegt over intelligentie en creativiteit. De op mysterieuze wijze verdwenen Neanderthalers hadden bijvoorbeeld een grotere hersenomvang dan die van de huidige mens, maar niets van wat de Neanderthalers hebben achtergelaten doet vermoeden dat ze ook maar in de buurt kwamen van de intelligentie en creativiteit van *Homo sapiens*. Intelligentie en creativiteit zijn gerelateerd aan het aantal connecties tussen neuronen; een eigenschap die zijn intrede maakte tussen 50.000 en 200.000 jaar geleden. Deze mutaties moeten iets te maken hebben met het metabolisme van de fosfolipiden die deze connecties vormen, en liggen in hoge mate ten grondslag aan datgene dat ons mens maakt (47).

Het is dus voorstelbaar dat overschakeling naar een kwalitatief hoogwaardige en overvloedige voeding allereerst aanpassingen veroorzaakte voor de groei van ons vetweefsel (dat ons beschermde gedurende slechtere tijden, de 'thrifty genes') en dat deze voe-

ding vervolgens een groei veroorzaakte van de hersenen, die aanvankelijk optioneel was maar in de daaropvolgende processen van natuurlijke selectie een voordeel opleverde, bijvoorbeeld om te kunnen jagen en voor de daarbij noodzakelijke competitie met roofdieren. Het omvangrijke en unieke vetweefseldepot van de pasgeborene vormde een garantie voor de benodigde constante energietoevoer naar de hersenen in de vorm van ketonlichamen maar ook voor de synthese van structurele elementen (i.e. cholesterol en vetzuren). Tenslotte fungeert het vetweefsel als bron van het (conditioneel) essentiële DHA, hetgeen eveneens een belangrijk structureel element is van de hersenen. Ons vetweefsel bekleedt in deze visie dus een centrale rol in de evolutie van de mens, hetgeen Cunanne en medewerkers (82) doet spreken over de 'survival of the fittest'. De vraag is echter waar we die constante bron van kwalitatief hoogwaardige voeding vandaan kregen, welke 'ecologische niche' onze vroege voorouders hadden gevonden en wat de samenstelling van hun voeding dan wel niet is geweest.

De 'paleovoeding' in het perspectief van de voedselketen en onze fysiologie

De populaire gedachte is dat de vroege mensen stoere jagers waren op de open savanne, maar dat is een wijdverspreide misvatting. Volgens Crawford (86) brengt de machogedachte, dat vroege mensen zich op de savanne al dodend en copulerend een weg baanden naar een grotere hersenomvang, een hoog gehalte aan Lamarckiaans gevoel teweeg (dit verwijst naar de achterhaalde theorie dat verworven karakteristieken kunnen worden doorgegeven aan het nageslacht en dat ervaring, en niet de biologie alleen, de genetische overerfbaarheid kan veranderen en daarmee beïnvloeden). Het is namelijk niet eenvoudig om uit de savanne een constante en overvloedige voedselbron te betrekken: de dieren lopen er wijd verspreid rond en zijn zeer behoedzaam. Ze zien de jager reeds van verre aankomen en het is ondenkbaar dat op twee benen lopen daarbij een voordeel zou kunnen zijn. Een ieder die een cheeta op de savanne heeft zien jagen kan bevestigen dat je je hoofd omlaag moet houden. De jacht in groepsverband vereist bovendien gecoördineerde activiteiten met een complexiteit die met het brein van zo'n 2 miljoen jaar geleden nauwelijks voorstelbaar is. Het zal ook niet eenvoudig zijn geweest om eenmaal gevangen wild succesvol te verdedigen tegen ongenode mee-eters, zoals leeuwen, hyena's en aasgieren. Zelfs met voertuigen en moderne wapens is het vandaag de dag niet eenvoudig om succesvol te jagen op de (niet-reservaat) open savanne in Afrika en daaruit een constante bron van voeding te halen (47). Als we al vlees wisten te bemachtigen dan was dat in die tijd waarschijnlijk vooral in onze rol als aaseters. Dit was overigens dat magere vlees, met een gunstiger vetzuursamenstelling dan dat van onze huidige vetgemeste koeien en varkens.

Bovendien vergden de groeiende hersenen diverse aanpassingen van onze fysiologie en onze lichaamsamenstelling. Eén daarvan was de reeds genoemde beperking van de spiermassa, maar een ander kwam

voort uit de behoefte aan een efficiënte warmteregulatie. Ons brein is namelijk zeer gevoelig voor warmte. Om ons hoofd koel te houden was het gunstig om de lichaamsbehuizing op te geven, meer zweetkliertjes aan te leggen en warmte te verliezen via de verdamping van water op onze huid (51). In de hete zon verliezen we dus veel water en daarenboven zijn onze nieren vanwege de relatief korte lissen van Henle geen kampioenen in het concentreren van onze primaire urine. We moesten derhalve een constante bron van (zoet) water in onze nabijheid hebben. Om ons te beschermen tegen een deficiëntie van het uitermate fotogevoelige folaat moest de nu naakte huid zwart worden, want een folaatdeficiëntie heeft een uitgesproken negatieve invloed op de fertiliteit en de gezondheid van ons nageslacht in de vorm van o.a. neurale buis defecten.

De archeologie toont ons dat hominiden, inclusief de vroege *Homo sapiens*, leefden in de nabijheid van zoet water, waaronder de Oost- en Zuid-Afrikaanse rivieren, meren, estuaria, rivierdelta's, moerassen en kust. Het is op deze overgangen van land naar water dat hun overblijfselen en gereedschappen voornamelijk worden gevonden. Zulke plaatsen bevatten van oudsher de rijkste voedselbronnen die op deze planeet te vinden zijn (82, 87, 88, 89) en het zijn waarschijnlijk vooral deze ecosystemen die hebben bijgedragen aan hetgeen we nu zijn. Deze gebieden bevatten bijvoorbeeld omvangrijke bronnen van LCP, waaronder de bekende visolievetzuren eicosapentaenzuur (EPA) en DHA, maar eveneens van AA. Deze LCP, en in het bijzonder DHA, kunnen we zelf maar mondjesmaat aanmaken uit de precursor-essentiële-vetzuren linolzuur en alfa-linoleenzuur, en het is derhalve aannemelijk dat we voor de groei van onze hersenen de gevormde LCP vooral uit de voeding verkregen (82, 90). Zoals beeldend door Gibbons (89) beschreven, moeten we dat stereotype beeld van die gespierde jagers die gnoevlees mee naar huis nemen, slachten met stenen gereedschappen en karkassen op de savanne als aas benutten, inruilen tegen dat van een vissersman en een visservrouw die al wadend door de ondiepe meren op rustige wijze de oevers afkammen op zoek naar vis, vogeleieren, schaaldieren en ander voedsel uit zoetwater of uit de zee.

We aten alles wat in en in de nabijheid van dat water te vinden, vangen en verzamelen was. Hierbij moet worden gedacht aan weekdieren, schaaldieren, (kuitschietende) vissen, slakken, larven, vogeleieren, kikkers, schildpadden en uiteraard planten en vruchten. Het vergaren hiervan was in deze voedselrijke gebieden nu niet direct een grote klus (87), waardoor ook kinderen, pubers, zwangere en lacterende vrouwen, en bejaarden hieraan konden meedoen. Het betreft een voeding die niet alleen rijk is aan LCP, maar ook aan jodium, vitamine A en vitamine D. Vitamine D en de LCP (met name EPA en DHA) vinden hun oorsprong in het fyto- en zoöplankton dat wordt aange troffen in zowel zout als zoet water (86, 91-95). Vanwege het vermogen om UV-B te absorberen vervullen vitamine D en zijn voorlopers hierin reeds meer dan 750 miljoen jaar een functie als een soort zonne-

scherm voor hoogenergetische UV-straling, of als intermediären voor het verzorgen van fotochemische signalen (92).

EPA en DHA komen vooral voor in de chloroplasten van het fytoplankton, waarbij de diatomeeën vooral EPA bevatten en de (dino)flagellaten vooral DHA. Het zoöplankton verkrijgt EPA en DHA via de consumptie van fytoplankton en zo verzamelen deze stoffen zich via de voedselketen uiteindelijk in hogere diersoorten, waaronder vissen, vogels en uiteindelijk de mens. In tegenstelling tot zoutwatervissen kunnen zoetwatervissen (waaronder de zalm, forel, tilapia, karpers en meervallen) zelf LCP maken uit de stam essentiële vetzuren linolzuur en alpha-linoleenzuur (96). Ze bevatten naast EPA en DHA ook hoge gehalten AA, hetgeen niet het geval is in zoutwatervissen zoals de magere en vette vissen in de gematigde klimaten, maar ook niet in hun magere soortgenoten in de tropische wateren (88, 97, 98).

DHA (22:6 ω 3) is een soort oermolecuul, dat zijn oorsprong vindt in het water. De ω 6-vetzuren, zoals linolzuur (18:2 ω 6), kwamen pas later voort uit de olie-zaad-dragende planten, en de daarop volgende zoogdieren gingen deze ω 6-vetzuren, in de vorm van AA (20:4 ω 6), gebruiken voor hun reproductie en signaaltransductie. De structuur van DHA (een vetzuur met 6 *cis*-dubbele bindingen) in membraanfosfolipiden levert nog onbegrepen unieke eigenschappen die benodigd zijn bij de extreem snelle processen die plaatsvinden bij het invangen van een lichtkwantum tijdens de fotosynthese. Niet toevallig wordt DHA in ons lichaam in hoge gehalten aangetroffen in de retina, alwaar het proces van omzetting van licht naar een elektrisch signaal via de fotoreceptor niet anders is dan een modificatie van het fotosyntheseprocess zoals dat 2 miljard jaar geleden reeds voorkwam in de eerste zuurstofproducten: de blauwwieren. Een andere plaats waar we hoge gehalten DHA, maar ook AA, aantreffen is in de fosfolipiden van de synaptische membranen, alwaar een elektrisch signaal via een chemisch signaal (i.e. neurotransmitter) weer omgezet wordt in een elektrisch signaal. (93). AA en zijn eicosanoïdmetabolieten hebben hierbij een rol als signaaltransductors en DHA levert de fluïde omgeving die nodig is voor de neurotransmitter-receptor-interactie. Waarschijnlijk is de functie van DHA in flagellaten naast de fotosynthese eveneens gerelateerd aan fototaxis (zoeken naar licht). Het verschaft de fluïditeit aan membranen die onderdeel zijn van hun voortbewegingsapparaat en naar analogie hiervan treffen we hoge DHA-gehalten aan in de staarten van spermatozoën (99, 100).

Vitamine A komt de voedselketen eveneens binnen via plankton in de vorm van beta-caroteen, dat een functie heeft in de fotosynthese en de fotoprotectie. In de vorm van retinal, gebruiken wij vitamine A samen met het eiwit opsine als onderdeel van de rhodopsine fotoreceptor. Vanwege de eigenschap om een ongepaard elektron langer vast te kunnen houden benutten we beta-caroteen als onderdeel van onze antioxidantssystemen. Bij het Turkana Meer (Kenia) is het skelet van de 'Turkana-woman' gevonden, een *Homo erectus* (\pm 1,7 miljoen jaar geleden). Haar bot-

ten laten abnormale verdikkingen zien die uniek zijn voor een vitamine-A-intoxicatie. Op zijn minst suggereren deze skeletafwijkingen een voeding die bestond uit grote hoeveelheden lever afkomstig van dieren in de top van de voedselketen rondom de overgang van het water naar het land, het vlees van carnivoren, larven (termieten), of combinaties hiervan (47). Er zijn dus aanwijzingen uit de voedselketen, de archeologie en onze fysiologie dat de evolutie van de mens zich in hoge mate heeft afgespeeld in de nabijheid van zoet water en dat we ons voedsel voornamelijk haalden uit deze ecosystemen. Wat heeft dit voor consequenties voor de manier waarop we functioneren en voor het begrip van onze huidige pathologie?

U bent wat u at

LCP (met name de ω 3LCP, zoals EPA en DHA), jodium en de vitamines A en D zijn precies dié voor de mens essentiële voedingsstoffen waarvan wereldwijd de meeste deficiënties voorkomen. Niet toevallig treffen we deze deficiënties vooral aan in populaties die ver van het water wonen en/of weinig/geen vis eten. Tropische zoetwatervissen en schelpdieren bevatten een LCP-samenstelling (met name een DHA/AA-ratio) die vergelijkbaar is met die van onze hersenen (87). De DHA/AA-ratio in deze dieren vertaalt zich eveneens naar de DHA/AA-ratio in de melk van moeders die het vlees van deze dieren consumeren als enige bron van dierlijk vet (98). Tekorten aan LCP, met name tekorten aan ω 3LCP, worden epidemiologisch in verband gebracht met CAD (73, 74) en met psychiatrische ziekten, zoals postnatale depressie (101). Deze ziekten hebben een hoge prevalentie in Westerse culturen, maar zijn minder prevalent in Oosterse landen zoals China en Japan, waar meer voedselproducten worden gegeten die afkomstig zijn uit zoetwater of uit de zee.

Ongeveer 1,6 miljard mensen in de wereld lopen risico op een jodiumtekort (95). Niet voor niets wordt in vele landen kaliumjodide toegevoegd aan het zout. Jodiumtekorten veroorzaken o.a. spontane abortus, perinatale sterfte, mentale retardatie en groeivertraging in kinderen, en struma en infertiliteit in volwassenen; stuk voor stuk evolutionaire nadelen. Deze tekorten komen bijna uitsluitend voor in inlandse populaties en hebben mogelijk bijgedragen aan de verdwijning van de Neanderthalers (82).

Wereldwijd is vitamine-A-deficiëntie de meest voorkomende oorzaak van blindheid. Twintig tot veertig miljoen kinderen in de wereld hebben een lage vitamine-A-status. Een vitamine-A-tekort verzwakt het immuunsysteem en is daarmee mede verantwoordelijk voor de hoge sterfte aan infectieziekten in de derde wereld (63). Op de hogere breedtegraden zijn de meeste mensen gedurende tenminste een deel van het jaar vitamine-D-marginaal/deficiënt. Rachitis was een wijdverspreide ziekte in verscheidene westerse landen totdat rond 1930 de relatie met vitamine D werd gelegd. Vitamine D vervult een belangrijke, en nog steeds sterk onderschatte, rol in de pathogenese van osteoporose maar ook bij andere ziekten, waaronder verschillende types kanker, CAD en type-1-diabetes (55, 56, 91, 92, 102-104). Osteoporose heeft

in westerse landen intussen een epidemische omvang gekregen: vanaf de menopauze gerekend hebben vrouwen in Nederland ongeveer 25% kans om tijdens hun resterende leven met ernstige osteoporotische klachten geconfronteerd te worden, zoals heupfracturen en ingezakte wervels.

Vitamine A en D spelen niet alleen een rol in de visus en de botten; hun metabolieten zijn eveneens betrokken bij de regulatie van de expressie van een groot aantal genen (105-110). Hun interactie met het genoom geschiedt via nucleaire receptoren die wijdverspreid in ons lichaam voorkomen, zoals de retinoïd-receptoren (RXR, RAR) en de vitamine-D-receptor (VDR). Daarbij is niet alleen hun loutere aanwezigheid van belang, maar ook hun onderlinge verhouding, en hun verhouding met andere liganden van nucleaire transcriptiefactoren, zoals vetzuren. Verwacht mag worden dat deze ratio's ('balans') verband houden met hun onderlinge verhoudingen in onze oervoeding, want voeding is een verzameling van stoffen die in ons lichaam een hoge mate van interactie en synergie met elkaar onderhouden.

Analoog aan vitamine A en D strekt de invloed van de voedingsvetzuren zich verder uit dan hun traditionele rol als energiebron of als structureel onderdeel van fosfolipiden, en daarmee modulatoren van membraanfluiditeit, producent van eicosanoiden en modulatoren van de werkzaamheid van membraangebonden eiwitten (zoals receptoren, transportsystemen en enzymen). In de laatste jaren is duidelijk geworden dat ons lichaam tal van 'vetzuur-sensorproteïnen' bevat (111, 112). Via deze transcriptiefactoren, zoals 'peroxisome proliferator activated receptors' (PPARs) en 'sterol regulatory element binding proteins' (SREBPs), oefenen voedingsvetzuren zowel een directe als indirecte invloed uit op de expressie van ons genoom (113-115). Dit is onderdeel van de tegenwoordig intensief bestuurde 'nutriënt-gen'-interactie (116-118). Het is bijvoorbeeld reeds lang bekend dat visolievetzuren de serumtriglyceriden verlagen, maar het onderliggende mechanisme bleef lang onderwerp van de meest uiteenlopende theorieën. In hun rol als 'energieverdelers' blijkt het triglycerideverlagende effect onderdeel te zijn van de gecoördineerde inductie van tal van enzymen en transportsystemen die betrokken zijn bij het intermediair metabolisme. Hierdoor wordt o.a. de hepatische lipogenese sterk onderdrukt, wordt voorkómen dat vetzuren worden opgeslagen en worden ze juist verbrand (113). Op soortgelijke wijze onderdrukken visolievetzuren op indirecte wijze de transcriptie van genen die betrokken zijn bij ontstekingsprocessen, door te interfereren in de activering van deze genen door de nucleaire factor kappa B (NFkB) (119).

De directe interactie van vetzuren met het genoom wordt momenteel door de farmaceutische industrie benut ten behoeve van de behandeling van type-2-diabetes. Het betreft hier de agonisten van PPAR-gamma. Deze geneesmiddelen behoren tot de z.g. 'thiazolidinedionen' (TZDs), ook wel genoemd 'glitazonen'. PPAR-gamma is een transcriptiefactor die voornamelijk wordt aangetroffen in ons vetweefsel, maar ook in de prostaat en de borstklier, en die be-

trokken is bij celdifferentiatie, glucose- en lipidenopslag, en ontstekingsreacties. Glitazonen verbeteren de metabole controle in hun capaciteit als 'insulinesensitizers'. Ze verlagen de insulineresistentie in vetweefsel, spieren en lever, en hebben ook andere gunstige effecten in het metabole/insulineresistentie-syndroom (120). PPAR-gamma-agonisten hebben waarschijnlijk pleiotrope effecten en worden momenteel eveneens op hun werkzaamheid onderzocht in de behandeling van prostaat- en mammacarcinoom, tumoren die beiden gerelateerd zijn aan leefstijl, waaronder een hoge inname van dierlijk vet (59). Ook begrijpen we sinds kort dat de, reeds lang gebruikte, fibraten de serumtriglyceriden verlagen door interactie met PPAR-alfa; een transcriptiefactor die vooral aangetroffen wordt in organen die vetzuren kataboliseren, zoals de lever, nieren en het hart. PPAR-alfa-geactiveerde targetgenen coördineren samen de complexe metabole veranderingen die plaatsvinden in de voeding-vastencyclus, o.a. door de modulatie van genen die betrokken zijn bij het triglyceriden/HDL-metabolisme. Ligand-geactiveerde PPARs heterodimeriseren met de retinoïd-geactiveerde RXRs en dit dimeer geeft vervolgens het signaal voor de transcriptie van genen die een zogenaamd 'PPAR response element (PPRE)' bevatten. De natuurlijke liganden van de PPARs zijn echter geen geneesmiddelen zoals glitazonen en fibraten, maar voedingsvetzuren en met name de LCP en hun eicosanoidmetabolieten (111-115). Kortom: er is sprake van onvoldoende inductie van sleutelenzymen en transportsystemen in onze energiehuishouding bij suboptimale LCP- of vitamine-A-status, of bij een abnormale ratio tussen LCP en vitamine A, met als gevolg een verstoord intermediair metabolisme en het ontstaan van ziekte.

Recente studies tonen aan dat de nutriënt-gen-interacties verder gaan dan de bovenstaande kortstondige beïnvloeding van de expressie of suppressie van genen, maar dat deze interacties eveneens kunnen leiden tot overerfbare veranderingen in de genexpressie die *niet* tot stand komen door veranderingen in de basevolgorde (121, 122). Deze nieuwe loot aan de nutriënt-gen-interacties wordt ook wel 'voeding-gemedieerde epigenetica' genoemd. De epigenetica (123) bestudeert de modificaties in genexpressie die worden veroorzaakt door overerfbare, maar potentieel reversibele, veranderingen in DNA-methylering en/of chromatinestructuur. Epigenetische disregulatie van genen zou wel eens belangrijker kunnen zijn bij het ontstaan van complexe ziekten (i.e. ziekten die zich niet conformeren aan het overervingpatroon volgens Mendel) dan genmutaties en polymorfismen. De epigenetica zou met name de disconcordantie van complexe ziekten in monozygote tweelingen kunnen verklaren, zoals de 50% disconcordantie van schizofrenie in eenige tweelingen (124). Suppletie van vrouwelijke muizen met vitamine B₁₂, foliumzuur, choline en betaïne (i.e. micronutriënten die betrokken zijn bij de overdracht van methylgroepen via de methylfolaten of S-adenosylmethionine) vanaf 2 weken vóór de conceptie tot en met de lactatie, bevorderde in hun nageslacht een verhoogde methyleringsgraad van het 'agouti-gen' dat normaliter de gele

kleur van hun vacht veroorzaakt. Door deze supplementen werd in het nageslacht de expressie van het agouti-gen onderdrukt en veranderde de kleur van de vacht permanent van geel (feomelanine) naar overwegend bruin (feomelanine plus eumelanine). Ongetwijfeld worden ook andere genen op een dergelijke, voedingafhankelijke, wijze gemethyleerd en met name dié genen die, evenals het agouti-gen, z.g. transposabele elementen bevatten. Dit zijn parasitaire elementen die over het gehele genoom verspreid voorkomen en maar liefst 45% van ons totale genoom uitmaken. Op deze wijze zouden voeding-gemedieerde epigenetische fenomenen in de gameten of gedurende de prenatale en vroege postnatale periodes wel eens grote, zowel positieve als negatieve, invloeden kunnen uitoefenen op de vatbaarheid voor ziekte (121, 122). Tekorten aan bovengenoemde micronutriënten die betrokken zijn bij het 1-koolstofmetabolisme veroorzaken DNA-hypomethylering (activering), terwijl een overmaat aan deze micronutriënten hypermethylering (deactivering) veroorzaakt. Theoretisch kan dus van zowel een tekort als een overmaat van deze micronutriënten een carcinogene werking uitgaan, indien deze respectievelijk leiden tot hypomethylering van oncogenen of hypermethylering van tumorsuppressorgenen. We zijn blijkbaar veel minder strikt gereguleerd dan we plegen te denken en in ons functioneren afhankelijk van een macro- en micronutriëntenbalans. Een balans die tenminste deels zijn oorsprong vindt in onze oervoeding en die zonder abrupte verstoring (i.e. verandering van voedingsgewoonten) ook geen aanpassing van ons genoom heeft geleverd. Aanhoudende verstoring van deze balans kan dan ook niet op een adequate response van ons genoom rekenen.

Samenvattend, de (patho)fysiologie geeft ons aan wat er van onze omgeving qua aansturing wordt verwacht en vormt daarmee als het ware een 'geheugen' van hetgeen we vroeger hebben gegeten en hoe we hebben geleefd. We zijn ons simpelweg onvoldoende bewust van de korte- en langetermijneffecten van de omgeving op ons genoom, en ons hieruit voortkomende (dis)functioneren. Het wordt steeds duidelijker dat we een conflict hebben veroorzaakt tussen ons paleolithisch genoom en onze huidige omgeving; in dit artikel vooral geïllustreerd aan de hand van onze voeding. Een voeding die sinds de industriële revolutie, zo'n 200 jaar geleden, in steeds sneller tempo van samenstelling is veranderd. We weten reeds lang dat overgewicht de belangrijkste risicofactor is van type-2-diabetes-mellitus en het zoeken naar de genetische basis van deze ziekte kan dan ook niets anders opleveren dan de identificatie van volstrekt normale ('thrifty') genen, waaronder de bovengenoemde PPARs. Een eventueel streven naar hun 'correctie' door middel van genterapie lijkt verrassend veel op het tegemoet komen aan onze wens om in fastfoodrestaurants te blijven eten, en het 'hardhandig tot de orde' roepen van deze genen met geneesmiddelen is eigenlijk gespeend van een holistische visie op de biologie. Het gaat om de genen die ons als soort hebben doen overleven en die zich momenteel met hand en tand verzetten tegen hun abnormale aansturing.

U bent wat u eet

De LCP-, en met name de ω 3LCP-consumptie, gaat in de westerse wereld steeds verder uit de pas lopen t.o.v. van wat onze voorvaders hiervan innamen. Eens was zalm uit de Rijn in Nederland 'volksvoedsel' en de ouderen onder ons hebben in hun kinderjaren dagelijks van de (ω 3LCP-, vitamine-A- en -D-rijke) levertraan mogen snoepen. Als zodanig heeft de angst voor rachitis onze huidige subklinische ω 3-vetzuurdeficiëntie nog wat uitgesteld. Linolzuur was 'goed voor hart en bloedvaten' en de consumptie van linolzuurrijke, alfa-linoleenzuurarme, plantaardige oliën steeg tot evolutionair ongekende hoogten. Geschat wordt dat de verhouding tussen de ω 6- en ω 3-vetzuren in onze oervoeding 1/1 tot 2/1 was, maar door de stijgende inname van ω 6-vetzuren (i.e. linolzuur) en de dalende inname van ω 3-vetzuren (i.e. alfa-linoleenzuur en visolievetten) is de huidige verhouding in westerse landen in de orde van 20/1 en hoger (7, 125-127). Zowel epidemiologische studies als de tot nu toe spaarzame 'randomized controlled trials' (RCTs) geven aan dat de visolievetten van belang zijn in de secundaire preventie van CAD (128-129) en bij de behandeling van psychiatrische ziekten, zoals schizofrenie (130, 131). In zijn boek 'The madness of Adam and Eve' ontwikkelt Horrobin de hypothese die stelt dat schizofrenie, autisme, bipolaire gedragsstoornissen en dyslexie variaties zijn op een thema van een beperkt aantal genpolymorfismen die programmeren voor superintelligentie. Deze allelen waren reeds aanwezig ten tijde van Adam en Eva, en verandering van voeding, met name lagere LCP-inname, laat deze conditie ontaarden in een nadeel. In lijn met deze hypothese komt schizofrenie met ongeveer gelijke prevalentie (1%) voor in alle culturen en onderzochte geografische locaties en is de expressie van deze ziekte in ontwikkelingslanden onbegrepen mild (47). Misschien moeten we één van de belangrijkste LCP, i.e. DHA, maar de status van een voor de mens essentieel voedingsbestanddeel geven (90). Wereldwijd lijden 450 miljoen mensen aan mentale, neurologische en gedragsproblemen en verwacht wordt dat neuropsychiatrische ziekten in westerse landen tot de top-3 van belangrijkste chronische ziekten zullen gaan behoren (132). Intussen tonen recente 'nutrigenomics'-studies in ratten aan dat deze ω 3LCP de lokale modulatie verzorgen van een omvangrijk aantal genen die betrokken zijn bij de hersenstructuur, energiemetabolisme, neurotransmissie, signaaltransductie en regulatie (133, 134).

Tot voor kort voedden we pasgeborenen met flesvoeding waarin, in tegenstelling tot borstvoeding, geen LCP aanwezig waren. We wisten uiteraard reeds lang van de aanwezigheid van LCP in moedermelk, maar de gehaltes waren erg laag en 'zonder die LCP werden die baby's ook wel groot'. De kortetermijneffecten liggen, naar we nu weten, in een suboptimale ontwikkeling van de hersenen (135-138), waaronder de retina; de langetermijneffecten zijn (nog) niet bekend. Ook introduceerden we de z.g. 'trans-vetzuren', die normaliter slechts in sporehoeveelheden voorkomen in het vet van herkauwers, maar door ons eigen toedoen in 1987 ongeveer 4,3% van onze dagelijkse

energie-inname gingen uitmaken. *Trans*-vetzuren ontstaan vooral bij de katalytische hydrogenering van onverzadigde oliën. Evenals verzadigd vet verhogen ze het LDL-cholesterol, maar verlagen daarenboven ook nog eens het HDL-cholesterol (9). Ze verhogen het risico op CAD en kanker, en hun gehalten in navelstrengvaten zijn omgekeerd gerelateerd aan die van de LCP (139). De huidige aanbeveling is om de consumptie van *trans*-vetzuren terug te brengen tot beneden de 1 en%. Gelukkig bevatten de momenteel verkrijgbare margarines nagenoeg geen *trans*-vetzuren waardoor de inname in 1998 reeds was gedaald naar 1,7 en%. Frituurvet in de meeste cafetaria's bevat echter nog >30% *trans*-vetzuren en een enkel 'patatje' levert u ook vandaag nog steeds 7-8 g *trans*-vetzuren (140). Zonder wetgeving zullen we er dan ook niet komen, want de klanten van cafetaria's vinden die patat gebakken in plantaardige oliën gewoon niet lekker.

De gemiddelde Nederlander consumeert momenteel 125 g mono- en disacchariden per dag (141). De hoge glykemische index van onze frisdranken (112 g suiker/L = 480 kcal/L) en onze hooggeraffineerde koolhydraten jagen, als een soort vrijwillige glucosetolerantietest, ons seruminsuline meerdere malen per dag door het plafond. Vanwege hun snelle klaring veroorzaken ze geen verzadigingsgevoel en derhalve de neiging om te blijven dooreten. Met uitzondering van vlees en zo nu en dan wat honing waren 'energie-compacte' voedingsmiddelen en dranken bij onze voorvaders onbekend. We weten intussen dat veel van deze 'energie-compacte' voedingsmiddelen niet door ons eetlustcontrolesysteem worden herkend en daardoor sluipenderwijs leiden tot passieve overconsumptie en daarmee gewichtstoename (142). Het officiële standpunt van de AHA is dat suiker geen voedingswaarde heeft anders dan het verschaffen van calorieën en dat voorkómen moet worden dat voedingsmiddelen met hoge suikergehaltes de plaats gaan innemen van voedingsmiddelen met essentiële nutriënten (143). Koolhydraten met een hoge glykemische index (144) geven, met name onder hypercalorische condities, aanleiding tot het ontstaan van insulineresistentie en een compensatoire toestand van hyperinsulinisme die onderdeel is van het metabool syndroom (diabetes mellitus, abnormale glucosetolerantie, insulineresistentie, hypertensie, hoge triglyceriden/laag HDL-cholesterol, centrale obesitas, microalbuminurie).

Waarschijnlijk zijn we tijdens de evolutie geselecteerd op een zekere mate van (fysiologische) insulineresistentie. De in omvang toenemende hersenen vergden steeds meer glucose voor hun functioneren, terwijl door de toename van de consumptie van vlees deze glucosebron steeds meer moest komen uit de gluconeogenese vanuit aminozuren. Deze zogeheten 'carnivoorconnectie' (145) postuleert dat de hoge consumptie van vlees (en vis) door onze voorvaders een insulineresistentie veroorzaakte die voordelen opleverde voor de overleving en reproductie. De lage koolhydraat-/hoge eiwitinname en het periodieke (gedwongen) vasten van onze voorvaders resulteerde in een hoge gluconeogeneseactiviteit in de lever en een verminderde glucose-utilisatie in de periferie, teneinde de

glucosetoevoer te garanderen naar compartimenten die hiervan afhankelijk zijn, i.e. de hersenen, foetus en lacterende borstklier. Dit glucosesparend effect in de periferie kwam tot stand door een zekere mate van insulineresistentie waarop vervolgens is geselecteerd. Deze gedachte wordt ondersteund door experimenten waaruit blijkt dat zowel een chronisch lage koolhydraat-/hoge eiwitvoeding als periodiek vasten een insulineresistentie veroorzaken (145). Met de agrarische revolutie werd in relatief korte tijd de inname van koolhydraten verhoogd, maar de industriële revolutie gaf de genadeslag door een verandering van de kwaliteit van de koolhydraten. Door het fijnmalen van de granen veranderde deze van voedingsmiddelen met een lage naar een hoge glykemische index. Met ander woorden, in de reeds genetisch bepaalde omgeving van fysiologische insulineresistentie werden de pancreas-beta-cellen vanaf dat moment zwaar op de proef gesteld vanwege de noodzaak van een nu levenslange hoge insulinesecretie. Deze hoge insulinesecretie deed de insulineresistentie verder toenemen en onvermogen om aan deze secretie te voldoen (i.e. beta-celdisfunctie) resulteert in glucose-intolerantie en uiteindelijk type-2-diabetes-mellitus en late complicaties, i.e. CAD, nefropathie, retinopathie en neuropathie.

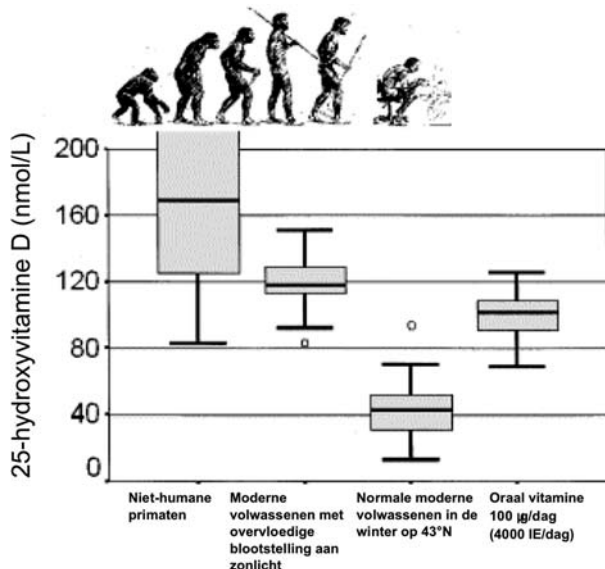
Er zijn intussen meer dan voldoende aanwijzingen dat veel koolhydraat en verzadigd vet, samen met een disbalans tussen energie-inname en verbranding via fysieke activiteit, ten grondslag liggen aan de explosie van type-2-diabetes en CAD (66, 69). We beginnen de pathobiochemische en pathofysiologische veranderingen te begrijpen die worden teweeggebracht door de huidige combinatie van overvloedige voeding en het tekort aan beweging (10, 122, 146). Beargumenteerd wordt dat verstoring van de evolutionair vastgelegde cycli van feestmaal-hongeren en fysieke activiteit-rust hieraan ten grondslag liggen (12). Een hogere eiwit- en vetinname remt onze evolutionair vastgelegde neiging om te eten 'wanneer we maar kunnen', en 'zoveel we maar kunnen', en is daarmee waarschijnlijk een natuurlijke 'appetite controller'. Waarschijnlijk is deze onderdrukking van de eetlust de basis van de successtory van het Atkins dieet (65) en vormt de hiermee gepaard gaande gewichtsvaling de verklaring dat ook het cholesterol daalt, ondanks de hoge inname van verzadigd vet. Echter, zoals reeds aangegeven, maken deze eigenschappen per se nog geen gezond dieet.

Samenvattend dienen we ons te realiseren dat de beperkte voedselbronnen in het verleden een selectie hebben bevorderd van allelen die een efficiënte opslag van energiereserves stimuleren, en het zijn deze genen ('zuinige genotype', 12) die ons onder de huidige condities van een overvloedige voeding met een abnormale samenstelling, voorbestemmen tot het krijgen van type-2-diabetes, CAD en andere ziekten. Vetweefsel was niet bedoeld als een soort 'steady state compartiment', maar had een functie als opslag voor slechtere tijden, niet alleen voor de distributie van energierijke substraten, maar ook van essentiële vetzuren die gebruikt worden voor structurele en andere doeleinden (b.v. DHA) en van vetoplosbare vitaminen (zoals de vitaminen A en D).

Lessen uit de oervoeding

De (veronderstelde) samenstelling van onze oervoeding kan ons behulpzaam zijn bij het vaststellen van therapeutische doelen, ADH's en onze ideale voedingssamenstelling in het algemeen. RCT's met statines komen uit op maximale bescherming tegen (nieuwe) uitingen van CAD indien het LDL-cholesterol teruggebracht wordt naar 1,8 mmol/L (70 mg/dL) of lager. Niet toevallig zijn deze waarden gelijk aan die van jager-verzamelaars, in het wild levende primaten en andere wilde zoogdieren, die geen van allen atherosclerose ontwikkelen (147). De mediane moedermelk-AA- en -DHA-gehaltes van visetende vrouwen die leven op de oevers van het Kitangiri Meer zijn respectievelijk 2- en 4-maal hoger dan overeenkomstige gehalten van vrouwen in Nederland. Deze Tanzaniaanse vrouwen eten niet geheel conform de veronderstelde oervoeding, maar hun moedermelk-LCP-gehaltes kunnen als targets dienen voor verder onderzoek ten behoeve van LCP-toevoeging aan flesvoeding en de optimale voeding van zwangere vrouwen in westerse landen (98). Een inname van 100 µg vitamine D per dag doet onze vitamine-D-status stijgen tot dat van mensen die ruim blootgesteld zijn aan zonlicht (i.e. Miami-strandwachters, boeren) en haalt daarmee nog niet eens de vitamine-D-status van andere primaten (figuur 3) (102). Echter, een vitamine-D-inname van 100 µg/dag contrasteert sterk met de huidige aanbeveling voor volwassenen (i.e. 2,5-15 µg/dag) en is ruim boven de huidige aanvaardbare bovengrens van 50 µg/dag, zoals vastgesteld door de Voedingsraad (57). Verandering van deze aanbevelingen zal niet eenvoudig zijn vanwege de vereiste sterkte van het bewijs, de overdreven angst voor vitamine-D-toxiciteit en het geringe financieel belang van de farmaceutische industrie.

Het lijkt alsof we alleen nog maar via een RCT erachter kunnen komen wat we moeten eten en hierbij gaan we uit van onze huidige constitutie als norm. Klinisch chemici werken hier in zekere zin aan mee



Figuur 3. Vergelijking van onze vitamine-D-status met die van andere primaten. Bron: Vieth (102).

door referentiewaarden (i.p.v. 'streefwaarden') van totaal cholesterol (3,9-6,5 mmol/L), LDL-cholesterol (<4,7 mmol/L) en vitamines op kaartjes af te drukken. In de opgegeven referentiegebieden van 25-hydroxy-vitamine D en folaat bestaat een omgekeerde relatie tussen circulerend 25-hydroxy vitamine D en parathormoon (148) (bevordert calciummobilisatie uit trabeculair bot), en tussen circulerend folaat en homocysteïne (149) (een kandidaat-risicomarker/-factor voor CAD en zwangerschapscomplicaties), waardoor met het gebruik van deze referentiewaarden bestaande subklinische deficiënties worden geconsolideerd. Tweënnegentig procent van deze 'referentie'-Nederlanders die geen vitaminesupplementen gebruiken, verlagen na foliumzuursuppletie hun homocysteïne (150) en bij de ondergrens van het folaatreferentiegebied van 'dat kaartje' hoort voor de meeste van ons een homocysteïne die elke redelijke homocysteïne-afkapgrens te boven gaat (149).

Analoog hieraan is ook het gemiddelde geboortegewicht in vele ontwikkelingslanden naar onze Kloosterman-normen 'aan de lage kant', namelijk gemiddeld zo'n 3.000 g in ontwikkelingslanden (i.e. tussen 10^e en 25^{ste} percentiel volgens Kloosterman) tegen gemiddeld 3.400 g bij 40 voldragen weken in Nederland. In tegenstelling tot kinderen in Westerse landen verliezen baby's in ontwikkelingslanden na de geboorte slechts 2-4% van hun lichaamsgewicht tegen 8-10% in Westerse landen en wordt het geboortegewicht weer bereikt na 4-6 dagen tegen 8-10 dagen (151). 'Du moment' dat vrouwen aan het eind van hun zwangerschap in Nederland gaan liggen, moeten ze plassen en na de bevalling plassen zowel moeder als kind rijkelijk. We zijn eraan gewend geraakt maar het verschil in geboortegewicht tussen ontwikkelingslanden en de westerse wereld is dus eigenlijk op het conto te schrijven van water, dat evenals vet rijkelijk in de foeto-maternale unit accumuleert. In tegenstelling tot westerse landen is in vele ontwikkelingslanden het gewicht van de moeder na de bevalling gelijk aan het gewicht vóór de conceptie, en vele vrouwen in westerse landen raken dit extra gewicht aan vet nagenoeg niet meer kwijt. De vraag dient gesteld te worden wie nu eigenlijk de norm zou moeten vormen voor een fysiologische zwangerschap. Jager-verzamelaars zijn in de wereld zo goed als verdwenen, maar misschien kunnen we in deze nog veel leren van ontwikkelingslanden waar de voeding en leefgewoonten soms nog dicht staan bij die van jager-verzamelaars, uiteraard bij uitsluiting van gebieden waar ondervoeding en andersoortige uitsluitcriteria een rol spelen.

De (veronderstelde) paleovoeding hoeft niet per definitie te worden gezien als een basis voor formele aanbevelingen, maar kan dienen als een uit de evolutie ontleende bron van testbare hypothesen die, indien nodig, te onderzoeken zijn met de huidige regels van de wetenschap (6). Er zijn echter ook diverse geluiden van kritiek en deceptie, die er in essentie op neer komen dat de oermens zijn gezondheid eerst maar eens moet bewijzen, we alleen maar lekker willen eten, we de wereldbevolking toch niet kunnen voeden, en dit allemaal toch nooit iets zal worden.

Kritische geluiden

Hoe kan het dat onze voorouders een veel kortere levensverwachting hadden en leven we door eventuele aanpassing van onze leefomstandigheden dan ook langer?

Dit populaire contra-argument lijkt in eerste instantie valide, maar onze huidige lange levensverwachting is niet waar het hier om draait. De sterke toename van onze levensverwachting komt niet zo zeer voort uit de gezondheidszorg (zoals b.v. antibiotica of, modern, statines), maar vooral uit de volksgezondheid in de vorm van schoon drinkwater, riolering, veiliger voedsel, quarantaine en inenting. Kortom, preventie van blootstelling aan, en de opbouw van resistentie tegen, de belangrijkste veroorzakers van infectieziekten. Een duidelijk voorbeeld van succesvolle eliminatie van ongunstige leefomstandigheden en als zodanig contrasterend met de introductie van de ongunstige leefomstandigheden waar we het hier over hebben. Correctie van laatstgenoemde zal de levensverwachting echter niet substantieel veranderen, want als we de belangrijkste risicofactoren voor 9 belangrijke chronische ziekten (waaronder CAD, beroertes, 4 belangrijke vormen van kanker, diabetes en COPD) uitbannen dan leven we niet meer dan 4 jaar langer. Het gaat hier dan ook niet zo zeer om levensverwachting, maar over de (toename van de) kwaliteit van het leven en het aantal gezonde levensjaren (8). Voor de financieel geïnteresseerden onder ons gaat het ook over de kosten van de gezondheidszorg.

Onze voorouders leefden in het stenen tijdperk niet lang genoeg om chronische degeneratieve ziekten te ontwikkelen!

Een selectiebias is natuurlijk mogelijk, maar ongeveer 20% van de jager-verzamelaars haalt een leeftijd van boven de 60 en deze lijken met uitzondering van osteoarthritis vrijwel geheel gevrijwaard van chronische degeneratieve ziekten (8). Zeventig- tot tachtigjarige, traditioneel levende, jager-verzamelaars lijden nagenoeg niet aan atherosclerose (9, 71, 147). Paleopathologische studies laten zien dat lage botmassa (osteoporose) veelvuldig voorkwam. Lage botmassa wordt echter aangetroffen bij beide seksen en het beeld is niet vergelijkbaar met de huidige osteoporotische laesies (152). Fracturen waren zeldzaam (6) en zelfs studies van botten uit de Middeleeuwen geven geen aanwijzingen voor het typische patroon van botverlies en toenemende fragiliteit, hetgeen zo karakteristiek is voor de huidige epidemie van postmenopausale (type-I-) en seniele (type-II-)osteoporose (153). Een veel gehoord argument is dat een hoge eiwitname osteoporose in de hand werkt en dat is waar. Jager-verzamelaars eten echter niet alleen veel eiwit, maar de paleovoeding is ook rijk aan kalium. Deze hoge kaliumname neutraliseert het urine-verzurende effect (K^+ -excretie, H^+ -terugresorptie) van een hoge eiwitname, en werkt daarmee dus antagonistisch op de calciumuitscheiding via de urine. Daarnaast werkt de lage natriumname via de paleovoeding eveneens calciumsparend (6). Deze en andere gegevens doen vermoeden dat de oervoeding niet

alleen evolutionaire voordelen bood aan mensen tot aan de reproductieve leeftijd, maar ook daarna.

Onze patiënten willen gewoon lekker eten: is dit een oproep tot het eten van niet te pruimen voedingsmiddelen, rauwe groente, vieze vezels: kortom 'je leeft langer maar het lijkt ook langer'?

De benodigde voedingsmiddelen voor een smakelijke 'paleovoeding' naar moderne inzichten zijn beschikbaar. Er is een boek in de handel dat zowel de wetenschappelijke achtergrond geeft als een groot aantal praktische recepten (154). De samenstelling van paleolithische voedselgroepen aan de hand van huidige voedingsmiddelen is ook in de wetenschappelijke literatuur beschreven (155).

Het eten van vis is niet veilig en er is onvoldoende vis om de wereldbevolking te voeden. Dat is een goeie: de wilde vis in de oceaan wordt door overbevissing bedreigd en de ophoping van kwik, PCBs, pesticiden, dioxines, e.d. in vis is zorgelijk. Mogelijk biedt gekweekte vis een oplossing. Een veel gehoord argument is dat gekweekte vissen niet zoveel ω 3LCP bevatten als hun wilde soortgenoten. Dit is in het algemeen niet correct, want de meeste gekweekte zoutwatervissen, zoals zalm, worden gevoed met vismeel, omdat ze op deze voeding sneller groeien (96). Voor de oplossing van het wereldschaarsteprobleem is het voeren van vis aan vis echter niet bijster effectief. Vissen als zalm kunnen zelf ω 3LCP maken uit (plant-aardig) alfa-linoleenzuur. Hun EPA- en DHA-gehalten zijn echter lager dan die van tegenhangers die gevoed worden met visolie. Door toediening van een gemixte voeding met alfa-linoleenzuur en visolie, of de verhoging van hun EPA- en DHA-gehalten met visolie vlak voor de oogst, kunnen ω 3LCP-gehalten worden bereikt die deze problemen grotendeels teniet doen, waardoor de EPA- en DHA-inname uit deze vis boven de aanbevolen ω 3LCP-inname uitkomt (156). Sinds kort is de technologie aanwezig om AA en EPA te produceren in transgene planten (157) en DHA in gist (158). Een toepassing in oliezaad dragende gewassen staat voor de deur. Het is echter de vraag of de consument de voordelen van visolie wel kan wegen tegen de wijdverspreide angst voor genetische manipulatie. Volwaardige voeding, in dit geval de consumptie van (gekweekte) vis, heeft overigens de voorkeur ten opzichte van de inname van supplementen, want een vis bestaat niet alleen uit visolie en visoliesupplementen zijn prijzig.

Dit wordt nooit wat: het plastic zakje tegen hyperventilatie is ook niets geworden want het is immers te goedkoop en niet meer te patenteren.

Helaas zijn alleen de 7^e statine en de zoveelste ACE-remmer of ATII-receptorblocker nog te patenteren. Misschien vraagt dit onderwerp om een actiever en minder vrijblijvend beleid. De dokter en ook de apotheker worden niet opgeleid om voedings- of leefstijladviezen te geven en hen wordt vooral geleerd om chronische ziekten op te lossen met een pil. Bovendien wordt het onderwerp 'voeding' in de genees-

kunde veelal beschouwd als ‘geitenharensokken’-kennis, want de meeste gegevens hierover zijn niet zo sterk (‘evidence-based’) onderbouwd als de RCT van het geneesmiddel. Het is echter niet redelijk om na een positieve secundaire preventiestudie met visolie ontspannen achterover leunend te informeren naar de resultaten van de primaire preventie studie. Om kosten en tijd te besparen kan niet anders dan worden geëxtrapoleerd en zullen we de regels van de ‘evidence based medicine’ wat ruimer dienen te interpreteren. ‘Evidence based medicine’ is bovendien geen synoniem van een RCT of een metastudie, het gaat ook over de normen en waarden van de dokter en de patiënt (159). Waar we hier vooral over praten zijn ongunstige effecten van een abnormale macronutriënt-samenstelling en subklinische micronutriëntdeficiënties, en dat zijn langetermijn-sluipmoordenaars. Dat we vrouwen met kinderwens adviseren foliumzuur te slikken vanaf 4 weken vóór de conceptie, kaliumjodide toevoegen aan ons zout, en vitamine D (in onbeduidende hoeveelheden) en vitamine A toevoegen aan de margarine toont intussen het ongelijk van de wijdverspreide mening dat ‘een evenwichtige voeding voldoende vitamines en mineralen bevat’. Alsof het vergelijkbaar is met het gevaar van roken, is deze op zijn minst slecht onderbouwde kennis (weliswaar in kleine letters) te lezen op de verpakking van supplementen. Een levenslang durende RCT uitvoeren met foliumzuur om te bewijzen dat een subklinische folaatdeficiëntie betrokken is bij het ontstaan van CAD is zo goed als onmogelijk. Aan visolie valt niets te patenteren en de voedingsindustrie, die het vanwege relatief geringe winstmarges moet hebben van bulkverkoop, heeft er geen belang bij om ons minder te laten eten, of ons gezonder, en meestal duurder, voedsel te leveren. Waarom zouden we alfa-linoleenzuurrijke sojaolie importeren uit de VS (de sojaboon wil hier niet groeien), terwijl een deel van Frankrijk (een land binnen de EU!) bedekt is met zonnebloemen waaruit een olie wordt gewonnen waarmee we in een laboratoriumopstelling een rat normaliter ω 3-deficiënt maken? Educatie vanaf de schoolleeftijd, (meer) aandacht voor voeding/leefstijl in de studies geneeskunde en farmacie, en een verplichte productinformatie die (veel) verder gaat dan de huidige summere aanduidingen lijken minimumvereisten om het tijt te keren.

Conclusies

Het ‘editorial’ van juni 2003 in het American Journal of Clinical Nutrition bericht over “The reluctance of physicians to admit that chronic disease may be due to faulty diet” (160). Wat onmiddellijk opvalt is het enigszins ouderwets aandoende lettertype: het betreft hier namelijk een exacte kopie van de editorial die reeds eerder in dit tijdschrift verscheen en wel in het maart-juni-nummer van 1953! Er is dus eigenlijk (weer) geen nieuws van het westelijk front. Zoals reeds gesteld zou educatie op vele fronten het tijt kunnen doen keren. Bij deze educatie kan de stelling van Loesje gehanteerd worden: “het lijkt simpel en dat is het ook” (161). Er was eens een omgeving en daarop evolueerde een hierop naadloos aansluitend genoom.

De aarde draait namelijk om de zon: niet het gen gaat een interactie aan met onze voeding, maar het gen is een product van onze (oer)voeding, andere omgevingsfactoren en leefstijl, en wordt hier dus eveneens door aangestuurd. Dus geen ‘gene-diet interaction’, maar ‘diet-gene interaction’. De huidige, typisch westerse, chronische degeneratieve ziekten van epidemische omvang worden vooral veroorzaakt door een conflict tussen de, door ons in kort tijdsbestek veranderde, omgeving met het zich slechts langzaam aanpassende, nog grotendeels in het stenen tijdperk verkerende, genoom. Een nabootsing van de paleolithische omgeving naar moderne inzichten is van belang voor zowel primaire als secundaire preventie van CAD, maar eveneens van bepaalde vormen van kanker, psychiatrische ziekten en astma. We zijn wat we eten, maar we moeten weer worden wat we gegeten hebben (162).

Dankwoord

Prof. dr. J.J. Beintema (Biochemie, Rijksuniversiteit Groningen) en drs. J.C.A. Joordens (Paleoecologie en Paleoklimatologie, Vrije Universiteit Amsterdam) worden hartelijk bedankt voor hun opbouwende kritiek op het manuscript.

Literatuur

1. Swynghedauw B. Evolutionary medicine. *Acta Chir Belg* 2004; 104: 132-139.
2. Willett WC. Balancing life-style and genomics research for disease prevention. *Science* 2002; 296: 695-698.
3. Bray GA. The epidemic of obesity and changes in food intake: the Fluoride Hypothesis. *Physiol Behav* 2004; 82: 115-121.
4. Broadhurst CL. Balanced intakes of natural triglycerides for optimum nutrition: an evolutionary and phytochemical perspective. *Med Hypotheses* 1997; 49: 247-261.
5. Eaton SB, Eaton SB 3rd. Evolution, diet and health. <http://www.cast.uark.edu/local/icaes/conferences/wburg/posters/sboydeaton/eaton.htm>. 1990
6. Eaton SB, Eaton SB 3rd. Paleolithic vs. modern diets selected pathophysiological implications. *Eur J Nutr* 2000; 39: 67-70.
7. Eaton SB, Strassman BI, Nesse RM, Neel JV, Ewald PW, Williams GC, Weder AB, Eaton SB 3rd, Lindeberg S, Konner MJ, Myserud I, Cordain L. Evolutionary health promotion. *Prev Med* 2002; 34: 109-118.
8. Eaton SB, Cordain L, Lindeberg S. Evolutionary health promotion: a consideration of common counterarguments. *Prev Med* 2002; 34: 119-123.
9. O’Keefe JH Jr, Cordain L. Cardiovascular disease resulting from a diet and lifestyle at odds with our Paleolithic genome: how to become a 21st-century hunter-gatherer. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 101-108.
10. Walker AR, Walker BF, Adam F. Nutrition, diet, physical activity, smoking, and longevity: from primitive hunter-gatherer to present passive consumer-how far can we go? *Nutrition* 2003; 19: 169-173.
11. Lindeberg S, Cordain L, and Eaton SB. Biological and clinical potential of a Paleolithic diet. *J Nutri Environ Med* 2003; 13: 149-160.
12. Chakravarthy MV, Booth FW. Eating, exercise, and ‘thrifty’ genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J Appl Physiol* 2004; 96: 3-10.
13. Mann NJ. Paleolithic nutrition: what can we learn from the past? *Asia Pac J Clin Nutr* 2004; 13(Suppl): S17.
14. Cordain L, Miller JB, Eaton SB, Mann N. Reply to ARP Walker. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 354.

15. Milton K. Reply to ARP Walker. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 355-356.
16. Cordain L, O'Keefe JH. The hunter-gatherer diet. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 703-704.
17. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003; 168: 1-14.
18. Fouchier SW, Defesche JC, Umans-Eckenhuisen MW, Kastelein JP. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Hum Genet* 2001; 109: 602-615.
19. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Defesche JC, de Meier PH, Smelt AH, Kastelein JJ. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. *BMJ* 2001; 322: 1019-1023.
20. Kaiser HB. Risk factors in allergy/asthma. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25: 7-10.
21. Miller BA, Salameh M, Ahmed M, Wainscoat J, Antognetti G, Orkin S, Weatherall D, Nathan DG. High fetal hemoglobin production in sickle cell anemia in the eastern province of Saudi Arabia is genetically determined. *Blood* 1986; 67: 1404-1410.
22. Nadeau JH. Modifier genes and protective alleles in humans and mice. *Curr Opin Genet Dev* 2003; 13: 290-295.
23. Weatherall DJ. Single gene disorders or complex traits: lessons from the thalassaemias and other monogenic diseases. *BMJ* 2000; 321: 1117-1120.
24. Hall JG. Twinning. *Lancet* 2003; 362: 735-743.
25. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1344S-1352S.
26. Siemelink M, Opperhuizen A, Piersma AH. Intrauterine nutritional programming of adult disease. RIVM report 650250 005, Bilthoven, The Netherlands, 2000.
27. Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, Deb D, D'Udine B, Foley RA, Gluckman P, Godfrey K, Kirkwood T, Lahr MM, McNamara J, Metcalfe NB, Monaghan P, Spencer HG, Sultan SE. Developmental plasticity and human health. *Nature* 2004; 430: 419-421.
28. Wahlbeck K, Forsen T, Osmond C, Barker DJ, Eriksson JG. Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth, and thinness during childhood. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 48-52.
29. Kaufman JS, Hall SA. The slavery hypertension hypothesis: dissemination and appeal of a modern race theory. *Epidemiology* 2003; 14: 111-118. Zie ook het commentaar en reactie: Blackburn H. The slavery hypothesis of hypertension among African-Americans. *Epidemiology* 2003; 14: 118-119. Grim CE, Robinson M. Salt, slavery and survival- hypertension in the African diaspora. *Epidemiology* 2003; 14: 1120-1122. Weiss KM. Not guilty by reason of doubt? *Epidemiology* 2003; 14: 122-124. Kaufman JS, Hall SA. The slavery hypertension hypothesis: the authors respond. *Epidemiology* 2003; 14: 122-124. Zie ook Dimsdale JE. Stalked by the past: the influence of ethnicity on health. *Psychosom Med* 2000; 62: 161-170.
30. Forrester T. Historic and early life origins of hypertension in Africans. *J Nutr* 2004; 134: 211-216.
31. Fowke KR, Nagelkerke NJ, Kimani J, Simonsen JN, Anzala AO, Bwayo JJ, MacDonald KS, Ngugi EN, Plummer FA. Resistance to HIV-1 infection among persistently seronegative prostitutes in Nairobi, Kenya. *Lancet* 1996; 348: 1347-1351.
32. Paxton WA, Kang S, Koup RA. The HIV type 1 coreceptor CCR5 and its role in viral transmission and disease progression. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14: S89-92.
33. Aidoo M, Terlouw DJ, Kolczak MS, McElroy PD, ter Kuile FO, Kariuki S, Nahlen BL, Lal AA, Udhayakumar V. Protective effects of the sickle cell gene against malaria morbidity and mortality. *Lancet* 2002; 359: 1311-1312.
34. Fleming AF, Storey J, Molineaux L, Iroko EA, Attai ED. Abnormal haemoglobins in the Sudan savanna of Nigeria. I. Prevalence of haemoglobins and relationships between sickle cell trait, malaria and survival. *Ann Trop Med Parasitol* 1979; 73: 161-172.
35. Stringer C. Human evolution: Out of Ethiopia. *Nature* 2003; 423: 692-695.
36. Stringer C. Palaeoanthropology. Coasting out of Africa. *Nature* 2000; 405: 24-25, 27.
37. Templeton A. Out of Africa again and again. *Nature* 2002; 416: 45-51.
38. Hacia JG. Genome of the apes. *Trends Genet* 2001; 17: 637-645.
39. Gibbons A. Becoming human. In search of the first hominids. *Science* 2002; 295: 1214-1219.
40. Ingman M, Kaessmann H, Paabo S, Gyllenstein U. Mitochondrial genome variation and the origin of modern humans. *Nature* 2000; 408: 708-713.
41. Ebersberger I, Metzler D, Schwarz C, Paabo S. Genome-wide comparison of DNA sequences between humans and chimpanzees. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1490-1497.
42. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304-1351.
43. Judson R, Salisbury B, Schneider J, Windemuth A, Stephens JC. How many SNPs does a genome-wide haplotype map require? *Pharmacogenomics* 2002; 3: 379-391.
44. Alissa EM, Bahijri SM, Ferns GA. The controversy surrounding selenium and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Med Sci Monit* 2003; 9: RA9-18.
45. Zhivotovsky LA, Rosenberg NA, Feldman MW. Features of evolution and expansion of modern humans, inferred from genomewide microsatellite markers. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1171-1186.
46. Serre D, Langaney A, Chech M, Teschler-Nicola M, Paunovic M, Menecier P, Hofreiter M, Possnert G G, Paabo S. No Evidence of Neandertal mtDNA Contribution to Early Modern Humans. *PLoS Biol* 2004; 2: E57.
47. Horrobin DF. The madness of Adam and Eve. How schizophrenia chaped humanity. Berkshire (UK): Cox & Wyman Ltd Reading, 2001.
48. Burchard EG, Ziv E, Coyle N, Gomez SL, Tang H, Karter AJ, Mountain JL, Perez-Stable EJ, Sheppard D, Risch N. The importance of race and ethnic background in biomedical research and clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348: 1170-1175.
49. Rosenberg NA, Pritchard JK, Weber JL, Cann HM, Kidd KK, Zhivotovsky LA, Feldman MW. Genetic structure of human populations. *Science* 2002; 298: 2381-2385.
50. Malik K. Why do we still believe in race? Cheltenham Festival of Science, 6 June 2003. http://www.kenanmalik.com/lectures/race_cheltenham.html
51. Jablonski NG, Chaplin G. The evolution of human skin coloration. *J Hum Evol* 2000; 39: 57-106.
52. Rogers AR, Iltis D, Wooding S. Genetic variation at the *MC1R* locus and the time since loss of human body hair. *Current Anthropology* 2004; 45: 105-108.
53. White TD, Asfaw B, DeGusta D, Gilbert H, Richards GD, Suwa G, Howell FC. Pleistocene *Homo sapiens* from Middle Awash, Ethiopia. *Nature* 2003; 423: 742-747.
54. Gibbons A. Paleoanthropology. Oldest members of *Homo sapiens* discovered in Africa. *Science* 2003; 300: 1641.
55. Vieth R. Effects of vitamin D on bone and natural selection of skin color: How much vitamin D nutrition are we talking about? In: Bone loss and osteoporosis: An anthropological perspective (Agarwal SC, Stout SD eds) Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2003
56. Gillie O. Sunlight robbery: Health benefits of sunlight are denied by current public health policy in the UK. Health Research Forum, London, 2004. Downloadable via www.healthresearchforum.org.uk.
57. Voedingsnormen: calcium, vitamine D, thiamine, riboflavine, niacine, panthothenzuur en biotine. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/12.

58. KWF werkgroep 'Zonnen en Huidkanker' van de Signaleringscommissie Kanker van de Nederlandse Kankerbestrijding/Koningin Wilhelmina Fonds (KWF). Ultravioletstraling en de huid. KWF 2002 Van den Boogaard, Oosterwijk ISBN: 90-71229-10-6.
59. Coffey DS. Similarities of prostate and breast cancer: Evolution, diet, and estrogens. *Urology* 2001; 57: 31-38.
60. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet* 2002; 360: 861-868.
61. Eeles RA. Screening for hereditary cancer and genetic testing, epitomized by breast cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1954-1962.
62. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases 2003. Geneva, 28 January - 1 February 2002. ISBN 92 4 120916, ISSN 0512-3054.
63. Cordain L. Cereal grains: humanity's double-edged sword. *World Review of Nutrition and Dietetics* 1999; 84: 19-73.
64. Dewar D, Pereira SP, Ciclitira PJ. The pathogenesis of coeliac disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 17-24.
65. Kappagoda CT, Hyson DA, Amsterdam EA. Low-carbohydrate-high-protein diets: is there a place for them in clinical cardiology? *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 725-730.
66. Weinberg SL. The diet-heart hypothesis: a critique. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 731-733.
67. St Jeor ST, Howard BV, Prewitt TE, Bovee V, Bazzarre T, Eckel RH; Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association. Dietary protein and weight reduction: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 1869-1874.
68. Byers T, Nestle M, McTiernan A, Doyle C, Currie-Williams A, Gansler T, Thun M; American Cancer Society 2001 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 92-119.
69. Willett WC. Will high-carbohydrate/low-fat diets reduce the risk of coronary heart disease? *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 225: 187-190.
70. Cordain L, Miller JB, Eaton SB, Mann N, Holt SH, Speth JD. Plant-animal subsistence ratios and macronutrient energy estimations in worldwide hunter-gatherer diets. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 682-692.
71. Cordain L, Eaton SB, Miller JB, Mann N, Hill K. The paradoxical nature of hunter-gatherer diets: meat-based, yet non-atherogenic. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: S42-52.
72. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: e20-30.
73. Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 958-966.
74. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2657-2661.
75. Mann N. Dietary lean red meat and human evolution. *Eur J Nutr* 2000; 39: 71-9.
76. Milton K. The critical role played by animal source foods in human(Homo) evolution. *J Nutr* 2003; 133: 3886S-3892S.
77. Finch CE, Stanford CB. Meat-adaptive genes and the evolution of slower aging in humans. *Q Rev Biol* 2004; 79: 3-50.
78. Cordain L, Watkins BA, Florant GL, Kelher M, Rogers L, Li Y. Fatty acid analysis of wild ruminant tissues: evolutionary implications for reducing diet-related chronic disease. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 181-191
79. American Dietetic Association; Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 748-765.
80. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984; 13: 141-154.
81. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-785.
82. Cunnane SC, Crawford MA. Survival of the fattest: fat babies were the key to evolution of the large human brain. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2003; 136: 17-26.
83. Cordain L, Watkins BA, Mann NJ. Fatty acid composition and energy density of foods available to African hominids: evolutionary implications for human brain development. *World Review of Nutrition and Dietetics* 2001; 90: 144-161.
84. Innis SM. Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res* 1991; 30: 39-103.
85. Leonard WR, Robertson ML, Snodgrass JJ, Kuzawa CW. Metabolic correlates of hominid brain evolution. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2003; 136: 5-15.
86. Crawford MA, Bloom M, Cunnane S, Holmsen H, Ghebremeskel K, Parkington J, Schmidt W, Sinclair AJ, Broadhurst CL. Docosahexaenoic acid and cerebral evolution. *World Rev Nutr Diet* 2001; 88: 6-17.
87. Broadhurst CL, Cunnane SC, Crawford MA. Rift Valley lake fish and shellfish provided brain-specific nutrition for early Homo. *Br J Nutr* 1998; 79: 3-21.
88. Broadhurst CL, Wang Y, Crawford MA, Cunnane SC, Parkington JE, Schmidt WF. Brain-specific lipids from marine, lacustrine, or terrestrial food resources: potential impact on early African Homo sapiens. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2002; 131: 653-673.
89. Gibbons A. American Association of Physical Anthropologists meeting. Humans' head start: new views of brain evolution. *Science* 2002; 296: 835-837.
90. Muskiet FA, Fokkema MR, Schaafsma A, Boersma ER, Crawford MA. Is docosahexaenoic acid (DHA) essential? Lessons from DHA status regulation, our ancient diet, epidemiology and randomized controlled trials. *J Nutr* 2004; 134: 183-186.
91. Holick MF 2003a. Evolution and function of vitamin D. *Recent Results Cancer Res* 2003; 164: 3-28.
92. Holick MF 2003b. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88: 296-307.
93. Crawford MA. The early development and evolution of the human brain. *Ups J Med Sci Suppl* 1990; 48: 43-78.
94. Crawford MA, Bloom M, Broadhurst CL, Schmidt WF, Cunnane SC, Galli C, Ghebremeskel K, Linseisen F, Lloyd-Smith J, Parkington J. Evidence for the unique function of docosahexaenoic acid during the evolution of the modern hominid brain. *Lipids* 1999; 34: S39-47.
95. Crawford MA. Cerebral evolution. *Nutr Health* 2002; 16: 29-34.
96. Sargent JR. Fish oils and human diet. *Br J Nutr* 1997; 78: S5-13.
97. Ackman RG. Nutritional composition of fats in seafoods. *Prog Food Nutr Sci* 1989; 13: 161-289.
98. Kuipers RS, Fokkema MR, Smit EN, van der Meulen J, Boersma ER, Muskiet FAJ. High contents of both docosahexaenoic and arachidonic acids in milk of mothers consuming fish from lake Kitangiru (Tanzania): targets for infant formulae close to our ancient diet? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 72: 279-288.

99. Connor WE, Lin DS, Wolf DP, Alexander M. Uneven distribution of desmosterol and docosahexaenoic acid in the heads and tails of monkey sperm. *J Lipid Res* 1998; 39: 1404-1411.
100. Conquer JA, Martin JB, Tummon I, Watson L, Tekpetey F. Fatty acid analysis of blood serum, seminal plasma, and spermatozoa of normozoospermic vs. asthenozoospermic males. *Lipids* 1999; 34: 793-799.
101. Hibbeln JR. Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. *J Affect Disord* 2002; 69: 15-29.
102. Vieth R. Why the optimal requirement for Vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 575-579.
103. Vieth R, Fraser D. Vitamin D insufficiency: no recommended dietary allowance exists for this nutrient. *CMAJ* 2002; 166: 1541-1542.
104. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 362-371.
105. Carlberg C. Lipid soluble vitamins in gene regulation. *Biofactors* 1999; 10: 91-97.
106. Pfahl M, Chytil F. Regulation of metabolism by retinoic acid and its nuclear receptors. *Annu Rev Nutr* 1996; 16: 257-283.
107. Bastien J, Rochette-Egly C. Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid-target genes. *Gene* 2004; 328: 1-16.
108. Mehta K. Retinoids as regulators of gene transcription. *J Biol Regul Homeost Agents* 2003; 17: 1-12.
109. Barsony J, Prufer K. Vitamin D receptor and retinoid X receptor interactions in motion. *Vitam Horm* 2002; 65: 345-376.
110. Lin R, White JH. The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays* 2004; 26: 21-28.
111. Duplus E, Forest C. Is there a single mechanism for fatty acid regulation of gene transcription? *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 893-901.
112. Clarke SD. The multi-dimensional regulation of gene expression by fatty acids: polyunsaturated fats as nutrient sensors. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 13-18.
113. Lapillonne A, Clarke SD, Heird WC. Polyunsaturated fatty acids and gene expression. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 151-156.
114. Jump DB. Fatty acid regulation of gene transcription. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004; 41: 41-78.
115. Xu HE, Lambert MH, Montana VG, Parks DJ, Blanchard SG, Brown PJ, Sternbach DD, Lehmann JM, Wisely GB, Willson TM, Kliewer SA, Milburn MV. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. *Mol Cell* 1999; 3: 397-403.
116. Kaput J, Rodriguez RL. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics* 2004; 16: 166-177.
117. Kaput J. Diet-disease gene interactions. *Nutrition* 2004; 20: 26-31.
118. Ordovas JM, Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 101-108.
119. Daynes RA, Jones DC. Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 748-759.
120. Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: S10-5.
121. Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 2004; 20: 63-68.
122. Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 5293-5300.
123. Dennis C. Epigenetics and disease: Altered states. *Nature* 2003; 421: 686-688.
124. Petronis A. Human morbid genetics revisited: relevance of epigenetics. *Trends Genet* 2001; 17: 142-146.
125. Simopoulos AP. The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. *J Nutr* 2001; 131: 3065S-3073S.
126. Simopoulos AP 1999a. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 560S-569S.
127. Simopoulos AP 1999b. Evolutionary aspects of omega-3 fatty acids in the food supply. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 60: 421-429.
128. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-761.
129. GISSI 1999. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-455.
130. Peet M. Eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia and depression: rationale and preliminary double-blind clinical trial results. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 69: 477-485.
131. Peet M. Nutrition and schizophrenia: beyond omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 417-422.
132. The World health report 2001. Mental health. New understanding, new hope. <http://www.who.int/whr2001/2001/main/en/pdf/prelims.en.pdf>.
133. Barcelo-Coblijn G, Kitajka K, Puskas LG, Hogyes E, Zvara A, Hackler L Jr, Farkas T. Gene expression and molecular composition of phospholipids in rat brain in relation to dietary n-6 to n-3 fatty acid ratio. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1632: 72-79.
134. Kitajka K, Puskas LG, Zvara A, Hackler L Jr, Barcelo-Coblijn G, Yeo YK, Farkas T. The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in brain: modulation of rat brain gene expression by dietary n-3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 2619-2624.
135. Larque E, Demmelmair H, Koletzko B. Perinatal supply and metabolism of long-chain polyunsaturated fatty acids: importance for the early development of the nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967: 299-310.
136. Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE, Clandinin T, Hornstra G, Neuringer M, Uauy R, Yamashiro Y, Willatts P. Long chain polyunsaturated fatty acids LC-PUFA and perinatal development. *Acta Paediatr* 2001; 90: 460-464.
137. Innis SM. Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr* 2003; 143: S1-8.
138. Bouwstra H, Dijck-Brouwer DA, Wildeman JA, Tjoonk HM, van der Heide JC, Boersma ER, Muskiet FA, Hadders-Algra M. Long-chain polyunsaturated fatty acids have a positive effect on the quality of general movements of healthy term infants. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 313-318.
139. Decsi T, Boehm G, Tjoonk HM, Molnar S, Dijck-Brouwer DA, Hadders-Algra M, Martini IA, Muskiet FA, Boersma ER. Trans isomeric octadecenoic acids are related inversely to arachidonic acid and DHA and positively related to mead acid in umbilical vessel wall lipids. *Lipids* 2002; 37: 959-965.
140. Zock PL, Urgert R, Hulshof PJ, Katan MB. [Dietary trans-fatty acids: a risk factor for coronary disease]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 1701-1704.
141. VCP 1998. *Zo eet Nederland 1998*, Voedingscentrum, Den Haag, 1998.
142. Mann J. Free sugars and human health: sufficient evidence for action? *Lancet* 2004; 363: 1068-1070.

143. Howard BV, Wylie-Rosett J. Sugar and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the Committee on Nutrition of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 106: 523-527.
144. Cordain L, Eades MR, Eades MD. Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just Syndrome X. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2003; 136: 95-112.
145. Colagiuri S, Brand Miller J. The 'carnivore connection'-evolutionary aspects of insulin resistance. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: S30-35.
146. Eaton SB, Eaton SB. An evolutionary perspective on human physical activity: implications for health. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2003; 136: 153-159.
147. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2142-2146.
148. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7: 439-443.
149. Brouwer DA, Welten HT, Reijngoud DJ, van Doormaal JJ, Muskiet FA. Plasma folic acid cutoff value, derived from its relationship with homocyst(e)ine. *Clin Chem* 1998; 44: 1545-1550.
150. Fokkema MR, Weijer JM, Dijk-Brouwer DA, van Doormaal JJ, Muskiet FA. Influence of vitamin-optimized plasma homocysteine cutoff values on the prevalence of hyperhomocysteinemia in healthy adults. *Clin Chem* 2001; 47: 1001-1007.
151. Boersma ER, Muskiet FAJ. Nutrition in relation to the course and outcome of pregnancy. In: Fernandes J, Boersma, eds. *Nutrition, a universal problem*. Willemstad: Foundation for clinical higher education of the Netherlands Antilles, 1985: 25-30.
152. Agarwal SC, Grynypas MD. Bone quantity and quality in past populations. *Anat Rec* 1996; 246: 423-432.
153. Agarwal SC, Dumitriu M, Tomlinson GA, Grynypas MD. Medieval trabecular bone architecture: The influence of age, sex, and lifestyle. *Am J Phys Anthropol* 2004; 124: 33-44.
154. Cordain L. *The Paleo Diet: Lose weight and get healthy by eating the food you were designed to eat*. John Wiley & Sons Inc, New York 2002, pp 272. ISBN: 0 471 41390 9.
155. Cordain L. The nutritional characteristics of a contemporary diet based upon Paleolithic food groups. *J Am Nutraceut Assoc* 2002; 5: 15-24.
156. Bell JG, Henderson RJ, Tocher DR, Sargent JR. Replacement of dietary fish oil with increasing levels of linseed oil: modification of flesh fatty acid compositions in Atlantic salmon (*Salmo salar*) using a fish oil finishing diet. *Lipids* 2004; 39: 223-232.
157. Qi B, Fraser T, Mugford S, Dobson G, Sayanova O, Butler J, Napier JA, Stobart AK, Lazarus CM. Production of very long chain polyunsaturated omega-3 and omega-6 fatty acids in plants. *Nat Biotechnol* 2004; 22: 739-745.
158. Meyer A, Kirsch H, Domergue F, Abbadi A, Sperling P, Bauer J, Cirpus P, Zank TK, Moreau H, Roscoe TJ, Zahringer U, Heinz E. Novel fatty acid elongases and their use for the reconstitution of docosahexaenoic acid biosynthesis. *J Lipid Res* 2004; 45: 1899-1909.
159. Sackett DL, Straus SE, Scott Richardson W, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence based medicine. How to practice and teach EBM*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 2000, 2nd ed, pp261.
160. Dock W. The reluctance of physicians to admit that chronic disease may be due to faulty diet. 1953. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1345-1347.
161. Groenier KH. *Empirical classification of shoulder complaints*. Thesis, University of Groningen (The Netherlands). May 2004. ISBN 90 367 2075-3.
163. Wood B, Brooks A. Human evolution. We are what we ate. *Nature* 1999; 400: 219-220.

Summary

Evolutionary medicine. You are what you eat, but you should be what you ate. FAJ Muskiet. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2005; 30: 163-184

Darwin considered the 'conditions of existence' as the major driving force of evolution. Organisms provide nature with a high degree of genetic diversity and from this diversity nature makes its own selection. During evolution, our genome has consequently become perfectly adapted to the environment, including climate, nutrition and pathogens. *Homo sapiens* is about 160,000 years old and our genome mutates with a rate of about 0.5% per million years. Because of the rapid changes of our environment in the past 100 years, we have caused a conflict between our genome with this environment, since our genetic material still resides in the Paleolithic era (2.5*10⁶ to 10⁴ years ago). This conflict, and not our genome *per se*, is the major cause of current chronic (degenerative) diseases, including diabetes mellitus, coronary artery disease, certain cancer types, and some psychiatric diseases. With respect to nutrition, this conflict started about 10,000 years ago at the transition of our lives as hunter-gatherers to an agricultural community that coincided with the consumption of a carbohydrate rich diet. The conflict escalated from the industrial revolution to accelerate from the beginning of the past century, through e.g. high intakes of saturated fat and mono- and disaccharides, low intake of fish and an unfavorable balance between energy intake and physical exercise. We are insufficiently aware of our derivation from nature. Imitation of the Paleolithic conditions of existence, translated to modern insights, is important for both primary and secondary prevention. Education from school age, (more) attention for diet/lifestyle in schools of Medicine and Pharmacy, and mandatory product information that reaches (far) beyond the present concise indications, might play favorable roles in the solution of the conflict.

Keywords: evolution; genetic disease; natural selection; environmental factors; nutrition; prevention; cardiovascular disease; essential fatty acids; vitamins