

Het faillissement van de verzadigd vethypothese van cardiovasculaire ziektes

F.A.J. MUSKIET¹, M.H.A. MUSKIET² en R.S. KUIPERS¹

Vet en vooral verzadigde vetzuren (SAFA) hebben een slechte naam. De Gezondheidsraad beveelt aan: zo laag mogelijke inname van SAFA [<10 energie % (en%)] en 40-70 en% koolhydraten (CHO). De AHA adviseert 5-10 en% meervoudig onverzadigde vetzuren (PUFA) van de omega-6 serie (i.e. linolzuur). Deze aanbevelingen zijn in hoge mate nageleefd door de bevolking.

De SAFA, CHO en linolzuur aanbevelingen contrasteren met de voedingssamenstelling van onze voorouders in de Paleolithische tijd, waarvan we genetisch nagenoeg niet verschillen. Recent bleek vervanging van SAFA door CHO te zijn geassocieerd met een *hoger* risico op cardiovasculaire ziekte (CVD), vooral vanwege de vervanging door CHO met een hoge glycemische index (GI). Vervanging van SAFA door PUFA bleek geassocieerd met een lager CVD risico. Heranalyse van het AHA advies liet echter een borderline-*insignificant hoger* overlijdensrisico zien bij vervanging door linolzuur. Onvoldoende consumptie van vis, groente en fruit levert een naar schatting 10 keer hoger CVD risico dan de consumptie van teveel SAFA. Recente meta-analyses lieten zien dat SAFA, melk en melkproducten niet geassocieerd zijn met CVD risico. De huidige connectie tussen SAFA en CVD risico is gebaseerd op een associatie met LDL- en HDL-cholesterol. Atherogene dyslipidemie wordt in toenemende opgevat als secundair aan chronische systemische lage graad inflammatie, weergegeven door CRP. SAFA veroorzaken inflammatie door interactie met ons immuunsysteem. Deze interactie wordt gefaciliteerd door de consumptie van CHO en met name de omzetting hiervan in vet. Hierbij worden SAFA gemaakt, terwijl SAFA uit de voeding worden gespaard. Bevorderende factoren zijn een hoge CHO inname, CHO met een hoge GI, fructose, alcohol en een verlaagde insuline gevoeligheid. Visolievetzuren remmen de *de novo* vetzuursynthese en bevorderen de oxidatie van vetzuren, terwijl linolzuur de vorming van deze vetzuren en hun incorporatie remt.

Laboratoriumgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)¹ en Vrije Universiteit Medisch Centrum (VUMC) Amsterdam²

Correspondentie: Prof. Dr. Frits A.J. Muskiet, klinisch chemicus, Laboratoriumgeneeskunde, Gebouw 33, 2e verdieping, Y2.131; Kamernummer 083; Interne Postcode EA61, UMCG, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen

E-mail: f.a.j.muskiet@umcg.nl

Er is geen valide bewijs voor de ongunstige effecten van vet en SAFA *per se*. Voorkómen dient te worden dat SAFA accumuleren. Het advies voor 40-70 en% CHO dient te worden heroverwogen en de consumptie van CHO met een hoge GI en fructose dient te worden beperkt. Het advies voor 5-10 en% linolzuur dient eveneens te worden heroverwogen. De overdreven aandacht voor vet en SAFA onttrekt de aandacht aan belangrijkere vermijdbare risicofactoren voor de vele typisch Westerse ziektes die gerelateerd zijn aan het metabool syndroom. Een leefstijl die chronische systemische lage graad inflammatie veroorzaakt dient te worden vermeden.

De 'vethypothese' van cardiovasculaire ziektes (CVD; vooral coronaire hartziekte en beroerte) stamt uit de Zeven Landen Studie van Ancel Keys uit de jaren 50 (2). De hypothese stelt dat een hoog vetgehalte in de voeding en vooral een hoog gehalte aan verzadigde vetzuren (SAFA) een belangrijke oorzaak is van een verhoogd serum (LDL) cholesterol en daarmee van het risico op CVD. Sindsdien heeft het vet in onze voeding een ronduit slechte naam. In Nederland is dat tenminste deels te wijten aan de actie 'Let op vet'. Op de vraag 'wat is de meest ongezonde voedingsgewoonte die u kunt bedenken' antwoorden velen van ons nog steeds 'het eten van (te) veel vet'. Hierbij wordt een relatie gelegd tussen vet *kwantiteit* aan de ene kant en overgewicht/obesitas en CVD ('adervetting') aan de andere kant. De eerste wet van de thermodynamica (3) en epidemiologische studies geven geen ondersteuning voor deze wijd verspreide misvattingen. In principe kan elk van de 3 macronutriënten overgewicht veroorzaken bij een inname die niet in balans staat met fysieke activiteit en warmteproductie. Populaties met een laag CVD risico vertonen een groot bereik in de vetconsumptie, dat varieert van 15 en% in China tot 40 en% in sommige Mediterraane populaties (4).

Er bestaat een betere relatie tussen CVD risico en de *kwaliteit* van ons voedingsvet. Hierbij worden SAFA, door sommigen ontrecht ook wel 'tropische' vetten genoemd, collectief aangemerkt als 'slecht', terwijl de *cis* meervoudig-onverzadigde vetten (PUFA) en ook de *cis* mono-onverzadigde vetten (MUFA) doorgaan

De literatuur in dit artikel is bijgewerkt tot medio 2011. Een minder uitgebreide versie treft u aan in de Neth J Med van 2011 (1).

als 'goed'. De huidige aanbeveling van de Gezondheidsraad is om te streven naar een 'zo laag mogelijke inname' van SAFA met een absolute bovengrens (AB) van 10 en% (tabel 1). Het Voedingscentrum (5) stelt het als volgt: "Verzadigd vet draagt bij aan het risico op hart- en vaatziekten. Kies daarom voor producten met minder verzadigd vet. Onverzadigd vet heeft wel een goed effect op de gezondheid. Sommige onderzoekers twijfelen aan de ongunstige effecten van verzadigd vet. Er zijn ook veel onderzoeken waaruit blijkt dat verzadigd vet wel gezond is. Dat onderzoekers het ongunstige effect van verzadigd vet niet kunnen aantonen, betekent niet dat het effect er niet is." Met andere woorden: SAFA is ongezonder 'omdat het tegendeel niet is bewezen'. De aanbevelingen van het Voedingscentrum zijn neergelegd in de zogenaamde 'Vetwijzer', waarin wordt gesteld dat Verzadigd = Verkeerd en Onverzadigd = Oké (6). Deze opvatting geeft blijk van een merkwaardige visie op de nutriënten waaruit onze voeding bestaat: er zijn immers geen 'verkeerde' of 'oké' vetten zoals er in het algemeen geen 'goede' of 'slechte' natuurlijke voedingsstoffen bestaan. Want bij 'wanvoeding' kunnen we hooguit praten over een verstoorde balans tussen onze natuurlijke voedingsstoffen, waartoe ook de natuurlijk voorkomende SAFA en onverzadigde vetzuren behoren.

In dit artikel beschouwen we op kritische wijze de huidige opvattingen over de gezondheidseffecten van vetten. Hierbij richten we ons in het bijzonder op de rol van de SAFA en de vervanging hiervan door CHO, PUFA of linolzuur. We bespreken de huidige wetenschappelijke gegevens, hun controverses, de onderliggende (patho)fysiologische mechanismen en vergelijken de huidige aanbevelingen en consumptie van vetzuren met de samenstelling van de voeding waarmee we naar alle waarschijnlijkheid tijdens de evolutie zijn geworden tot wat we nu zijn.

SAFA functie

Het huidige aandeel van het vet in onze voeding bedraagt ongeveer 34 energie % (en%) en vormt daarmee na koolhydraten (CHO; ongeveer 48 en%) de tweede belangrijkste bron van onze energie. De aandelen van SAFA, MUFA en PUFA bedragen respectievelijk 12,9, 11,3 en 6,7 en% (7) (tabel 1). De vetten in onze voeding zijn niet alleen een bron van energie maar hebben in ons lichaam ook vele andere belangrijke functies. Zo bevatten ze eveneens de essentiële vetzuren linolzuur (18:2 ω 6) en alfa-linoleenzuur (18:3 ω 3) en fungeren ze als dragers van de vetoplosbare vitamines A, D, E en K. SAFA, MUFA en PUFA zijn onderdelen van de fosfolipiden in alle membranen. Hun verhouding in membraanfosfolipiden heeft grote invloed op de eigenschappen van de membraan, die onder andere tot uiting komen in de fluiditeit, flexibiliteit en membraan-gebonden processen zoals transport, enzymactiviteit en receptor activiteit.

Het aandeel van SAFA in de membraanfosfolipiden bedraagt 30-40% van alle vetzuren en deze bestaan vooral uit palmitinezuur (15-25%), stearinezuur (10-20%), myristinezuur (0,5-1%) en laurinezuur (<0,5%)

(8). Palmitinezuur en in mindere mate myristinezuur zijn de stamvetzuren die worden gemaakt tijdens de *de novo* vetzuursynthese uit polaire precursors, met name glucose en de lipogene aminozuren. Weinig bekend is dat het essentiële vetzuur alfa-linoleenzuur, één van de 'oké vetten' (zie boven), in de zich ontwikkelende hersenen vooral wordt omgezet in SAFA en cholesterol (9), die als boosdoeners worden aangemerkt in de 'vethypothese van CVD'. Laurinezuur (12:0), myristinezuur (14:0) en kortere keten SAFA worden in de borstklier gemaakt onder invloed van een uniek ontkoppelingseiwit dat werkzaam is in de lokale *de novo* synthese van vetzuren uit glucose. Deze, zogenaamde middenketen, vetzuren worden ruimschoots geïncorporeerd in moedermelktriglyceriden, met name na een CHO-rijke maaltijd (10) maar eveneens na de consumptie van kokosnoten (11). De (verzadigde) middenketenvetzuren in moedermelktriglyceriden kunnen in het neonatale maag-darmkanaal op eenvoudige wijze worden afgesplitst door tonglipase waarna pancreaslipase en de melk galzout-gestimuleerde lipase beter op de partiel gedigesteerde triglyceridebolletjes kunnen inwerken (12). De vrijkomende middenketenvetzuren worden vanwege hun polariteit grotendeels reeds in de maag opgenomen en fungeren daarmee als een eenvoudig resorbeerbare bron van energie voor de borstgevoede neonat. Laurinezuur heeft antimicrobiële eigenschappen tegen onder andere *Helicobacter Pylori* (13-15) en werkt in de vorm van het eveneens vrijkomende 1-monolauryl synergistisch met het 1-monomyristyl als bacteriostaticum (16). Palmitinezuur en myristinezuur worden in ons lichaam ook gebruikt voor de reversibele en irreversibele posttranslationele modificatie van eiwitten. De aanhechting van myristinezuur aan een N-terminale glycine van eiwitten is belangrijk voor de subcellulaire lokalisatie, eiwit-eiwit interactie en de eiwit-membraan interactie. Deze modificatie is nodig voor hun functies in onder andere intracellulaire signaaltransductie processen (17; 18). De reversibele aanhechting van palmitinezuur aan het zwavelatoom van cysteine faciliteert de interactie van eiwitten met membranen en het intracellulair verkeer van eiwitten, en is daarmee betrokken in verschillende signaaltransductie wegen (18).

Samengevat: SAFA zijn weliswaar niet essentieel, maar we kunnen ze ook niet missen. Het stigmatiseren van onderverdelen van ons lichaam doet de voedingswetenschap geen goed.

Lipoproteïnen, vetzuren, cholesterol en CVD risico

Intensief voedingsonderzoek heeft geleid tot de volgende gegevens en opvattingen die nagenoeg algemeen worden aanvaard:

1. Een hoog serum totaal cholesterol (TC), en vooral LDL-cholesterol, vormt een risicofactor voor CVD. Een hoog HDL-cholesterol is daarentegen beschermend. De serum TC/HDL-cholesterol (TC/HDL) ratio is de consensus CVD risicofactor. Klassiek levert 1% reductie van het TC een CVD risico reductie van 2% en hoort bij 1% reductie van het LDL-cholesterol een CVD risico

Tabel 1. Vergelijking van de samenstelling van 4 Paleolithische voedingen met de huidige voedingssamenstelling in Nederland en de huidige aanbevelingen voor volwassenen.

Nutriënt	Eenheid	Vlees selectief mediaan (44) (a)	Vlees-vis niet-selectief mediaan (44) (a)	Vlees-vis selectief mediaan (44) (a)	Vis niet-selectief mediaan (44) (a)	Gemiddelde inname NL 19-30 jaar VCP 2003	Ref.	Aanbeveling (AI en AB) voor 19-30 jaar	Ref.
Macronutriënten									
Energie	kcal/dag	3000	3000	3000	3000	V 1921 M 2760	(7)	V 2429 en M 3071 bij het gemiddeld lage niveau van lichamelijke activiteit in NL (PAL=1,7) (GR)	(45)
Eiwit	en%	25	29	27	29	14,3	(7)	10-25 en%; AB=25 en% (GR) 10-35 en% (IOM)	(41)
Koolhydraat	en%	40	40	40	39	48,2 (d)	(7)	40-70 en% (GR) 45-65 en% (IOM)	(198)
Vet	en%	39	30	34	34	34,4	(7)	20-40 en% wenselijk gewicht; 20-30/35 en% overgewicht (GR) 20-35 en% (IOM)	(41) (198)
Vetzuren									
SAFA	en%	11,4	12,0	11,5	12,0	12,9	(7)	zo laag mogelijk; AB <10 en% (GR) <7 en% (AHA) zo laag mogelijk (IOM)	(45) (199) (198)
MUFA (b)	en%	18,5	7,4	13,0	5,6	11,3	(200)	geen aanbeveling	
PUFA (b)	en%	8,6	12,6	11,5	15,2	6,7	(200)	AB=12 en% (GR)	(201)
ω3PUFA	en%	5,2	8,1	7,9	10,7	0,7	(200)	3PUFA (ALA) AMDR 0,6-1,2 en% (ong. 10% uit LCPω3) (IOM)	(198)
ω6PUFA	en%	4,2	5,6	4,8	5,6	5,7	(200)	5-10 en% (AHA) ω6PUFA (LA) AMDR 5-10 en% (IOM)	(42) (198)
Alfa-linoleenzuur (ALA)	en%	3,7	4,2	4,7	4,0	0,6	(200)	1 en% (GR)	(45)
Linolzuur (LA)	en%	3,1	3,6	3,1	2,3	5,7	(200)	2 en%, ter voorkoming van deficiëntie (GR)	(45)
Transvetzuren	en%	(e)	(e)	(e)	(e)	1,1	(7)	zo laag mogelijk; AB<1 en% (GR) zo laag mogelijk (IOM)	(45) (198)
EPA+DHA	mg/dag	1700	6100	5830	14200	V 84, M 103 V 152, M 204	(200)	450 mg/dag (GR)	(45)
Arachidonzuur (AA) (c)	mg/dag	1810	3650	2840	5460	204	(202)	geen aanbeveling	

Met 'selectief' wordt bedoeld dat slechts het spiervlees, het beenmerg en de hersenen werden geconsumeerd en dus b.v. niet de lever en het vetweefsel. Met 'niet-selectief' wordt bedoeld dat alle beschikbare organen werden opgegeten. (a), Vanwege het gebruik van medianen komt het totaal aan macronutriënten niet op 100 en%; (b), De 'aanvaardbare inname' (AI) voor MUFA+PUFA is 8-38 en% bij wenselijk gewicht; en 8-28/33 en% bij overgewicht (GR) (201); (c), Inname in Frankrijk; (d), Verteerbare CHO, waarvan 24,9 en% mono- en disacchariden; (e), Slechts natuurlijk voorkomende transvetzuren.

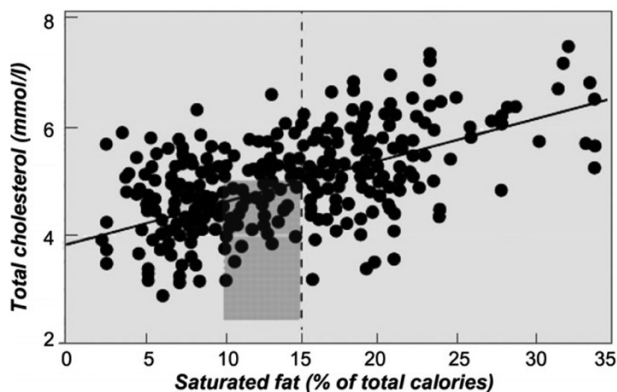
Afkortingen: AA Arachidonzuur; AB, Aanvaardbare bovengrens; AHA, American Heart Association; AI, Aanvaardbare inname; ALA, Alfa-linoleenzuur; AMDR, Acceptable Macronutrient Distribution Ranges; DHA, Docosahexaëenzuur; EPA, Eicosapentaëenzuur; GR, Gezondheidsraad (NL); IOM, Institute of Medicine (USA); LA, Linolzuur; LCP, Lange keten meervoudig-onverzadigde vetzuren (20 of meer koolstofatomen met 3 of meer *cis* dubbele bindingen); M, Man; MUFA, Mono-onverzadigde vetzuren; PAL, Physical Activity Level; PUFA, Meervoudig-onverzadigde vetzuren; SAFA, Verzadigde vetzuren; V, Vrouw; ω3, Omega-3 vetzuren; ω6, Omega-6 vetzuren.

reductie van 1,7% (19). Een verhoging van het HDL-cholesterol met 0,025 mmol/l (1 mg/dL) komt overeen met een daling van het CVD risico met 2-3% (20) en een verandering van 1 eenheid in de TC/HDLC ratio is geassocieerd met 53% verandering (95% confidence interval: 26-85%) in CVD risico (21).

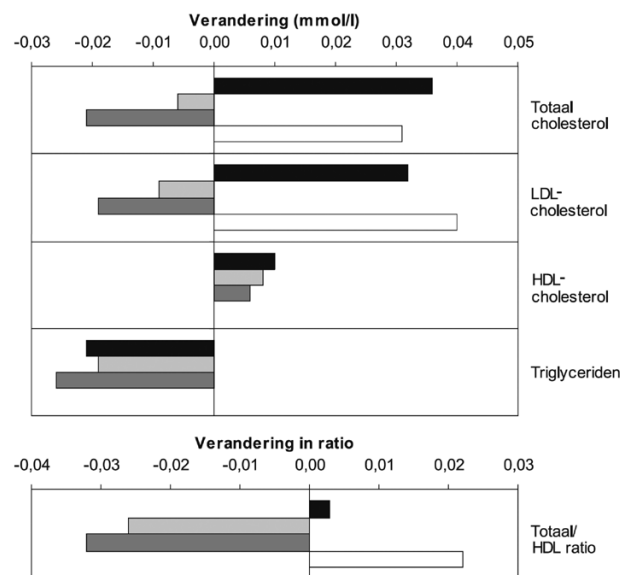
2. Voor de kwantificering van het CVD risico ten behoeve van primaire preventie wordt in Nederland het SCORE algoritme toegepast. Hierin zijn opgenomen de klassieke risicofactoren geslacht, leeftijd, roken, systolische bloeddruk en de TC/HDLC ratio (22; 23).
3. Onze SAFA inname (in en%) vertoont een lineaire relatie met ons TC (figuur 1) en met ons LDL- en HDL-cholesterol (24). Vervanging van 1 en% CHO door 1 en% SAFA verhoogt het TC, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol en apoA1, verlaagt de triglyceriden en heeft een niet-significant effect op de TC/HDLC ratio en apo-B (figuur 2) (25; 26). Beoordeeld naar de TC/HDLC ratio lijkt de vervanging van CHO door SAFA dus inert, terwijl deze vervanging gunstig lijkt vanwege de dalende triglyceriden.
4. Vervanging van 1 en% CHO door 1 en% PUFA en in mindere mate MUFA gaat gepaard met een verlaging van het LDL-cholesterol, een verhoging van het HDL-cholesterol en een verlaging van de TC/HDLC ratio (figuur 2) (25). PUFA en MUFA lijken dus op grond van de TC/HDLC ratio gunstiger dan CHO.
5. Vervanging van 1 en% CHO door 1 en% industrieel-geproduceerde transvetzuren verhoogt het LDL-cholesterol, verlaagt het HDL-cholesterol en

verhoogt de TC/HDLC ratio (figuur 2) (25). Mogelijk geldt dit ook voor de natuurlijk voorkomende transvetzuren (27), maar het aantal gegevens hierover in de hoge inname regio is gering en de spreiding van deze relatie in het lage inname gebied is groot. Bovendien is het aandeel van de natuurlijke transvetzuren in onze voeding (<0,5 en%) gewoonlijk laag. Industrieel-geproduceerde transvetzuren zijn in meta-analyse van observationele studies duidelijk gerelateerd aan CVD risico. Hieruit blijkt dat een vervanging van 2 en% CHO, SAFA, cis-MUFA of cis-PUFA door 2 en% transvetzuren een 20-30% toename veroorzaakt van het risico op myocard infarct of overlijden aan CVD (28). Tot nader orde geldt dit risico echter niet voor de natuurlijk voorkomende transvetzuren (29). Er is consensus over de ongunstige effecten van industrieel-geproduceerde transvetzuren.

6. De visolievetzuren eicosapentaeenzuur (EPA; 20:5 ω 3) en docosahexaeenzuur (DHA; 22:6 ω 3) hebben bewezen gunstige effecten op CVD in de meeste (30-33), doch niet alle (34) secundaire preventiestudies, maar deze komen niet tot stand via de beïnvloeding van ons cholesterol. EPA en DHA veroorzaken nagenoeg geen verandering in het TC en doen zowel het HDL- als het LDL-cholesterol licht stijgen (32, 35, 36). Ze hebben daarentegen anti-aritmische, anti-trombotische, anti-atherosclerotische en anti-inflammatoire effecten. Bovendien verlagen ze de serum triglyceriden en de bloeddruk en verbeteren ze de endotheelfunctie (37). Er is grote overeenstemming over de gunstige effecten van visolievetzuren.



Figuur 1. Correlatie tussen het energie percentage verzadigde vetzuren in de voeding en het totaal serumcholesterol. Bemerkt de grote spreiding: bij een SAFA inname van 15 en% kan een TC horen van 3 mmol/l en een inname van 4 en% kan passen bij een TC van 6 mmol/l. De spreiding in 'ons cholesterol' wordt dus voor slechts een klein deel door de SAFA inname verklaard. Het donkere blokje geeft weer de (gemiddelde!) winst in het serum totaal cholesterol bij het verlagen van de inname van verzadigde vetzuren van 15 naar 10 en%. Deze winst komt overeen met een daling van het LDL-cholesterol met 0,17-0,23 mmol/l en een stijging van het HDL-cholesterol met 0,06-0,07 mmol/l. Ter vergelijking: de "minimal change values" voor LDL- en HDL-cholesterol liggen in de 16-30% range, hetgeen betekent dat deze verschillen voor een individu niet met 95% zekerheid zijn vast te stellen. Overgenomen uit Volek et al., Prog Lipid Res 2008 (140), met toestemming van Elsevier.



Figuur 2. De effecten van verzadigde, enkelvoudig onverzadigde, meervoudig onverzadigde en *trans*-vetzuren op de serum totaal-, LDL- en HDL-cholesterol concentraties, de triglycerideconcentratie en de totaal/HDL-cholesterol ratio. Weergegeven zijn de veranderingen die worden veroorzaakt indien 1 en% koolhydraat iso-energetisch wordt vervangen door verzadigde vetzuren (SAFA; ■), enkelvoudig onverzadigde vetzuren (MUFA; □), meervoudig onverzadigde vetzuren (PUFA; ■), of *trans*-vetzuren (□). Overgenomen uit Thijssen and Mensink, Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2005 (196).

Onderlinge vervangingen van vetzuren, en van vetzuren door CHO

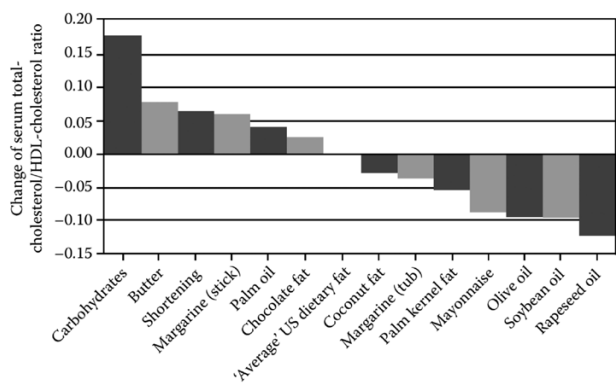
Er bestaat grote overeenstemming over de invloed op onze serumlipiden bij de vervanging van de voedingsvetzuren onderling, bij de vervanging van voedingsvetzuren door CHO en, andersom, bij de vervanging van CHO door voedingsvetzuren.

Vervanging van vet door CHO

Indien men (op theoretische gronden) 10 en% van het (gemixte) vet uit de gemiddelde USA voeding vervangt door 10 en% CHO stijgt de TC/HDLC ratio sterker dan bij de vervanging door 10 en% boter, palmolie of kokosnootolie (figuur 3) (25). Boter (64% SAFA, 27% palmitinezuur), palmolie (50% SAFA, 45% palmitinezuur) en kokosnootolie (91% SAFA; 47% laurinezuur, 18% myristinezuur, 9% palmitinezuur) zijn zeer rijk aan SAFA. Afgelezen uit de TC/HDLC ratio lijkt de vervanging van het vet uit een typische Westerse voeding door CHO dus ongunstig en is vervanging door kokosnootolie (met maar liefst 91% SAFA!) gunstig. Deze gegevens suggereren dus dat vet niet vervangen dient te worden door CHO en dat vervanging van het gebruikelijke vet door de nagenoeg volledig verzadigde kokosnoot olie gunstig is.

Vervanging van CHO door individuele SAFA

Bij de vervanging van CHO door SAFA met verschillende ketenlengtes (figuur 4) (25; 26) blijkt stearinezuur (18:0) nagenoeg inert. Laurinezuur (12:0), myristinezuur (14:0) en palmitinezuur (16:0) doen bij deze vervanging het LDL- en HDL-cholesterol stijgen in de volgorde laurinezuur>myristinezuur>palmitinezuur. Slechts laurinezuur doet de TC/HDLC ratio sterk dalen. Myristinezuur heeft niet veel invloed op de TC/HDLC ratio en palmitinezuur laat de TC/HDLC ratio niet-significant stijgen. Vervanging van CHO door SAFA lijkt dus hooguit ongunstig als deze plaatsvindt door palmitinezuur. Vervanging van CHO door laurinezuur lijkt daarentegen gunstig uit te werken op het CVD risico zoals afgelezen uit de TC/HDLC ratio.

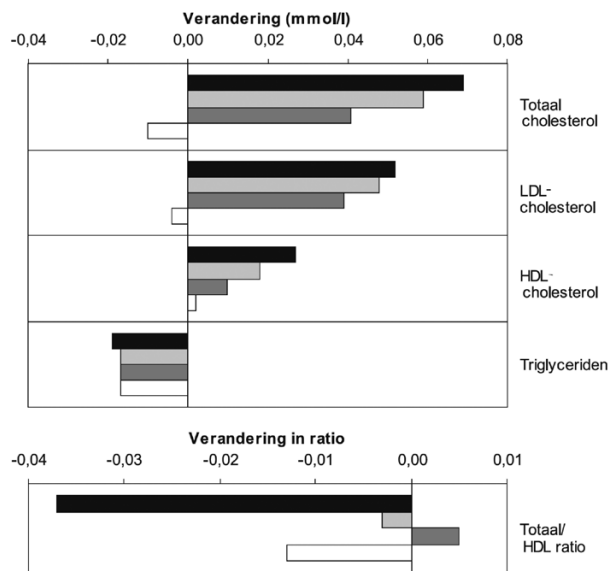


Figuur 3. Voorspelde effecten op de serum totaal cholesterol/HDL-cholesterol ratio indien 10 en% van het gemixte vet uit de gemiddelde USA voeding wordt vervangen door 10 en% koolhydraat of door de aangegeven vetten. Origineel uit Mensink et al., Am J Clin Nutr 2003 (25). Overgenomen uit Muskiet (197) met toestemming van de American Society for Clinical Nutrition.

Vervanging van SAFA door PUFA, MUFA of CHO

Vervanging (26; 38) van SAFA door PUFA verlaagt het TC, LDL-cholesterol en apoB, maar eveneens het HDL-cholesterol en apoA1. Er is geen effect op triglyceriden. Het netto effect is een verlaging van de TC/HDLC ratio, omdat het LDL-cholesterol percentageel sterker daalt dan het HDL-cholesterol. De vervanging van SAFA door MUFA veroorzaakt vergelijkbare veranderingen, maar deze zijn kleiner dan bij de vervanging van SAFA door PUFA. Vervanging van SAFA door CHO verlaagt eveneens het TC, LDL-cholesterol en HDL-cholesterol, maar verhoogt de triglyceriden. De TC/HDLC ratio verandert nagenoeg niet. Een hoge CHO inname, met name uit 'snelle' CHO met een hoge glycemische index (zie beneden), is geassocieerd met hoge triglyceriden, een laag HDL-cholesterol en de zeer atherogene 'small dense LDL' deeltjes. Deze 'atherogene lipiden trias' is onderdeel van het metabool syndroom, dat mogelijk beter het insuline resistentie syndroom kan worden genoemd (39). Naast deze atherogene dyslipidemie zijn overgewicht, verstoorde glucose homeostase en hypertensie (het 'dodelijke kwartet') onderdeel van het metabool syndroom, dat een risicofactor is voor diabetes mellitus type 2, CVD, bepaalde vormen van kanker, het polycystisch ovariumsyndroom en diverse andere typisch Westerse ziektes (39).

Samengevat is de vervanging van SAFA door CHO inert voor wat betreft de TC/HDLC ratio. De hierbij optredende verhoging van de triglyceriden is echter ongunstig. Op grond van de daling van de TC/HDLC ratio lijkt de vervanging van SAFA door PUFA gunstig.



Figuur 4. De effecten van laurinezuur, myristinezuur, palmitinezuur en stearinezuur op de serum totaal-, LDL- en HDL-cholesterol concentraties, de triglycerideconcentratie en de totaal/HDL-cholesterol ratio. Weergegeven zijn de veranderingen die worden veroorzaakt indien 1 en% koolhydraat isoenetisch wordt vervangen door laurinezuur (12:0; ■), myristinezuur (14:0; □), palmitinezuur (16:0; ■) of stearinezuur (18:0; □). Overgenomen uit Thijssen en Mensink, Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2005 (196).

De aanbevelingen, hun opvolging en de kritiek

De als ongunstig aangemerkte effecten van de transvetzuren en SAFA, en de gunstige effecten van PUFA, hebben geleid tot diverse acties en aanbevelingen. Zonder ingrijpen van de overheid haalden de belangrijkste producenten de industriële transvetzuren uit hun producten, vooral margarines, en bleven bakkerijproducten en 'fast food' ketens als enige bronnen over (40). Transvetzuren maken dan ook een nog steeds dalend onderdeel uit van ons voedingsvet (41). Inzake de SAFA inname wordt in Nederland aanbevolen om deze zo laag mogelijk te houden en in ieder geval onder de 10 en% (tabel 1). Een andere aanbeveling is om 40-70 en% verteerbare CHO (som van monosachariden, disachariden en verteerbare polymere CHO) te consumeren. Inzake de voedingsproducten met een hoge glycemische index (GI¹) stelt de Gezondheidsraad: "beperk het gebruik van voedingsmiddelen en dranken met gemakkelijk vergistbare suikers en dranken met een hoog gehalte aan voedingszuren tot 7 eet/drinkmomenten per dag (inclusief hoofdmaaltijden)". Er is volgens de Gezondheidsraad 'onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing om een kwantitatieve richtlijn voor de hoeveelheid mono- en disachariden of de hoeveelheid toegevoegde suikers in de voeding te kunnen aangeven' (41). In de USA is het advies om de SAFA consumptie onder de 7 en% te houden en wordt een consumptie van 45-65 en% CHO geadviseerd. Voorgesteld werd om een maximum van 25 en% toegevoegde suikers in acht te nemen. In Nederland adviseert de Gezondheidsraad om SAFA te vervangen door 'cis-onverzadigde vetzuren' en wordt de aanvaardbare bovengrens van de PUFA inname op 12 en% gesteld (41). In de USA wordt door de 'American Heart Association' (AHA) aanbevolen om een ω 6PUFA inname te realiseren van 5-10 en%. Hogere innamen zijn volgens de AHA waarschijnlijk eveneens zonder gevaar en kunnen nóg gunstiger uitwerken als onderdeel van een SAFA en cholesterol arme voeding. Reagerend op het commentaar van critici wordt gesteld dat een reductie van de huidige ω 6PUFA inname eerder een *verhoging* van het CVD risico zal veroorzaken dan een verlaging (42).

De bovengenoemde aanbevelingen van Gezondheidsraden contrasteren met de gereconstrueerde voedingsamenstelling van onze voorouders die als jager-verzamelaars leefden in de Paleolithische tijd (2,5 miljoen tot 10.000 jaar geleden) en van wie we genetisch nagenoeg niet verschillen (43). Bij de reconstructie van onze Paleolithische voeding kwam uit diverse modellen een tamelijk uniforme mediaan CHO inname naar voren. Deze bedroeg 40 en% (tabel 1) (44) en contrasteert met de huidige aanbeveling van 40-70 en% CHO (41, 45). Een recente analyse van 229 voedingen van jager-verzamelaars kwam op een CHO inname range van 3-50 en% met een mediaan van 16-22 en% (46). De CHO in de voeding van onze voorouders kwam vooral uit groente en fruit en bestond derhalve voor

een aanzienlijk deel uit (oplosbare) vezels (47, 48). Vruchten en honing vormden de belangrijkste bronnen van sucrose. Evenzo contrasteert de gemiddelde 12 en% SAFA in de Paleolithische voeding met de aanbeveling om de SAFA consumptie te verlagen (49) en blijkt het onmogelijk om 5-10 en% linolzuur te consumeren zonder het gebruik van (geraffineerde) plantaardige oliën (tabel 1). De SAFA die we vroeger aten kwam vooral uit vlees, vis en noten. Deze SAFA werden tijdelijk opgeslagen of direct verbrand. Perioden van overvloed werden gevolgd door schaarste en ons vetweefselcompartiment was toen qua omvang een dynamisch orgaan. In de winter werd op hogere breedtegraden een groot deel van het opgeslagen vet gemobiliseerd en daarmee kwamen eveneens vetoplosbare vitamines ter beschikking zoals vitamine D (50). Sinds de opkomst van de veeteelt hebben we het vetgehalte en het SAFA gehalte van ons slachtvee fors verhoogd. We wensen immers vooral lekker en mals vlees te eten en voor die eigenschap dient het vetgehalte hoog te zijn. Ons huidige 'vlees' bestaat vooral uit spieren. De door jager-verzamelaars als eerste geconsumeerde micronutriënt-rijke organen, waaronder de lever, worden nu vooral geconsumeerd door onze huisdieren. Doordat we ons slachtvee hypercalorisch voeren met CHO maken ook zij hieruit vooral SAFA en MUFA en slaan dit onder andere op in hun vetweefsel. Deze CHO komen onder andere uit granen die onderdeel uitmaken van het krachtvoer. Ook koeien hebben voor de landbouwrevolutie geen granen gegeten.

De aanbevelingen om de SAFA inname te verlagen en om 40-70 en% CHO te consumeren werden een succes. De CHO consumptie in de USA steeg van 1976/1980 tot 1999/2000 met maar liefst 23,4% voor mannen en met 38,4% voor vrouwen. Het vet en de SAFA inname door mannen daalde met respectievelijk 5 en 14%, maar steeg onder de vrouwen (respectievelijk 11 en 3%) (51). Sinds 1970 bestaat in de USA eveneens een stijging in de consumptie van hoge fructose maïsstroop (HFCS) die gepaard gaat met een dalende consumptie van geraffineerde suiker. Momenteel is de consumptie van deze beide vormen van 'snelle' CHO ongeveer gelijk (47). Parallel aan de stijging van de CHO inname en de daling van de vet en SAFA inname in de USA steeg ook de prevalentie van obesitas en diabetes mellitus type 2. Ook in Nederland steeg van 1987/1988 naar 1997/1998 de inname van verteerbare CHO en met name die van mono- en disachariden en daalde de SAFA consumptie (41). Ondertussen steeg ook hier de prevalentie van overgewicht, obesitas (52) en diabetes mellitus type 2 (53). In de USA en Nederland wordt inmiddels, zoals in nagenoeg alle Westerse landen, meer linolzuur gegeten dan dat we in de evolutie van de mens ooit hebben gedaan (7; 42; 44; 54) (tabel 1).

De aanbevelingen om SAFA te verlagen en vooral veel CHO te consumeren pakt niet goed uit. In een meta-analyse (55) van 11 cohort studies in de USA en Europa (4-10 jaar vervolg; 344.696 personen, 5.249 CVD aanvallen) werd berekend dat de vervanging van 5 en% SAFA door CHO het aantal CVD aan-

¹ De GI is het 2-uurs bloedglucose oppervlakte onder de curve na inname van 50 g koolhydraten uit een product, vergeleken met de inname van 50 g glucose of witbrood.

vallen deed stijgen met 7%. De CVD sterfte daalde niet-significant met 4%. Nader beschouwd bleek bij de vervanging van SAFA door CHO vooral het *type* CHO van belang. In een 12 jaar follow-up studie was sprake van een niet-significante inverse relatie met het optreden van myocard infarcten bij het vervangen van SAFA door CHO met een lage GI. Daarentegen was er een significant positieve relatie met myocard infarcten bij de vervanging van SAFA door CHO met een hoge GI. Voor iedere 5 en% toename van CHO met een hoge GI steeg het myocard infarct risico met 33% (56). Indien geconsumeerd zonder andere voedingsproducten, zorgen voedingproducten met een hoge GI voor een snelle stijging van de bloedglucose die gevolgd wordt door een snelle daling. Een hoge GI of glycemische lading (GL²) zijn in prospectieve studies onafhankelijke risicofactoren voor diabetes mellitus type 2, CVD, galblaasziektes en borstkanker (57). ‘Snelle’ CHO veroorzaken een sterke insuline response die geassocieerd is met CVD en een daaropvolgende postprandiale hypoglycemie die op zijn beurt o.a. geassocieerd is met hongergevoel, obesitas, en diabetes mellitus type 2 (58;59). Typische voedingsmiddelen met een hoge GI en GL zijn onder andere geraffineerde graanproducten, aardappelen, rijst, pasta en suiker-bevattende producten, zoals de meeste frisdranken. In de laatste decennia is de GL van de typisch Westerse voeding gestegen vanwege de vervanging van vet en SAFA door CHO en de toegenomen consumptie van voedingsmiddelen met een hoge GI (60). In Nederland gaf de Gezondheidsraad geen tegenwicht tegen de stijgende inname van onze GL, omdat er sprake was van ‘onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing om een kwantitatieve richtlijn voor de hoeveelheid mono- en disachariden of de hoeveelheid toegevoegde suikers in de voeding te kunnen aangeven’ (41).

In de reeds genoemde meta-analyse van Jakobsen et al. (55) werd eveneens naar de vervanging van SAFA door PUFA gekeken. Er was een omgekeerde relatie tussen de PUFA inname en het CVD risico. Een 5 en% lagere inname van SAFA en de vervanging hiervan door PUFA kwam overeen met een 13% lager risico op CVD aanvallen en een 16% lager risico op overlijden aan CVD. Vervanging van SAFA door PUFA lijkt dus op basis van gepoolde cohort studies gunstig en dat werd bevestigd in een meta-analyse van ‘randomized controlled trials’ (RCTs) waarin SAFA werd vervangen door PUFA (26; 42; 61). Deze analyse vormt de basis van de huidige AHA aanbeveling om SAFA te vervangen door ω 6PUFA rijke plantaardige oliën en daarbij een inname van 5-10 en% ω 6PUFA (i.e. / dat is linolzuur) te realiseren. In de hiervoor kwalificerende 8 RCTs deden 13.614 personen mee en werden 1.042 CVD aanvallen geregistreerd. De ingesloten trials duurden tenminste 1 jaar. De gemiddelde PUFA consumptie bedroeg 14,9 en%, tegen 5,0 en% in de controle groep. Er was sprake van 10% CVD risico reductie voor elke 5 en% verhoging van de PUFA

inname (61). Wel werden diverse limitaties genoemd, zoals het gebruik van alfa-linoleenzuur rijke plantaardige oliën in enkele studies. Geconcludeerd werd dat de uitkomsten onmiddellijke gevolgen dienden te hebben voor aanbevelingen op zowel individueel als populatie niveau en dat de huidige WHO aanbeveling van een bovengrens van 10 en% PUFA aanpassing behoeft (28, 61).

De meta-analyse waarop de AHA zich baseert werd eind 2010 bekritiseerd door Ramsden et al. (62). Hieruit blijkt dat: 1) relevante trials zijn weggelaten die ongunstige uitkomsten laten zien, 2) trials zijn opgenomen die lijden aan een zwak ontwerp en versturende factoren, 3) geen onderscheid is gemaakt tussen trials die selectief de ω 6PUFA inname verhoogden en trials die daarbij ook de inname van ω 3PUFA verhoogden, en 4) de PUFA in sommige trials niet alleen SAFA maar eveneens transvetzuren vervingen. De door hetzelfde uitgewerkte meta-analyse van de 3 RCTs waarin SAFA en transvetzuren slechts door ω 6PUFA werden vervangen liet een net niet-significante 16% (CI 0,95-1,42) *hoger* risico zien op overlijden aan alle oorzaken. Tevens was er een niet-significant 13% (CI 0,84-1,53) *hoger* risico op niet-fatale hartinfarcten en een niet-significant 17% (CI 0,82-1,68) *hoger* risico op CAD mortaliteit. Deze uitkomsten kunnen een onderschatting zijn van de mogelijk negatieve effecten van ω 6PUFA, omdat in deze trials niet alleen SAFA maar ook transvetzuren werden vervangen door ω 6PUFA. De 4 trials die een mengsel van ω 3 en ω 6 vetzuren gebruikten, lieten een 22% reductie zien van niet-fatale myocard infarcten en overlijden aan CVD. Twee hiervan gebruikten tevens ω 3 vetzuren uit visolie en de andere twee alfa-linoleenzuur uit sojaolie. Bovendien vervingen de PUFA ook hier niet alleen SAFA, maar ook transvetzuren. De becijferde 22% risico reductie kon zelfs volledig worden toegeschreven aan de discontinuering van het gebruik van transvetzuren. De begeleidende editorial voor de meta-analyse van Ramsden et al. (62) kreeg van Calder (63) de titel: ‘The American Heart Association advisory on n-6 fatty acids: evidence based or biased evidence?’

De vermeende voordelen (64, 65) van de vervanging van SAFA door (ω 6) PUFA zijn dus weldegelijk onderhevig aan twijfel. Sterker nog, het wordt steeds duidelijker dat de vervanging van SAFA door CHO of door ω 6PUFA rijke plantaardige oliën, en de consumptie van 5-10 en% linolzuur, zijn gecontraïndiceerd. Recent is gebleken dat de huidige aanbeveling van 2 en% voor het voorkomen van een linolzuur deficiëntie waarschijnlijk met een factor 5-10 wordt overschat (66). Een hoge inname van linolzuur heeft een bewezen (67-69) remmende invloed op het ketenverlenging/desaturase systeem dat alfa-linoleenzuur omzet naar de hogere vetzuren van de ω 3 reeks (LCP ω 3), met name EPA. Bovendien interfereert linolzuur met de incorporatie van deze visolievetzuren in fosfolipiden (70). De huidige hoge linolzuurinname is daarmee dus tenminste deels verantwoordelijk voor onze lage LCP ω 3 status (54, 68, 71) en de relatief hoge LCP ω 3 innames die nodig zijn voor het voorkomen van CVD,

² De GL is het aantal gram-equivalenten pure glucose per standaard portie van het product.

(neuro)psychiatrische ziektes en andere LCP ω 3-gereleerde ziektes, en legt daarmee een hoge druk op de wereldwijde visvangst en het aanleggen van aquaculturen (72). Ook zijn er zorgen over een toename van de gevoeligheid van LDL voor oxidatie, het veroorzaken van bepaalde soorten van kanker in proefdieren en een verhoogde neiging van inflammatie en trombose die kunnen voortkomen uit een verhoogde omzetting van linolzuur in arachidonzuur (73). Echter, of een hoge linolzuur inname via beïnvloeding van de arachidonzuurstatus inflammatie bevordert is controversieel (64, 74, 75). De arachidonzuur status wordt eerder negatief dan positief beïnvloed door een hogere linolzuur inname omdat deze vetzuren met elkaar concurreren voor inbouw in fosfolipiden (68, 76), alhoewel een recente meta-analyse geen invloed liet zien van de linolzuur inname op de arachidonzuur status (77).

Wat ging er fout?

De aanbevelingen rondom de SAFA in onze voeding waren aanvankelijk vooral gebaseerd op de vaste overtuiging dat cholesterol, een surrogaat parameter, een belangrijke oorzaak is van CVD, en dus niet op RCTs die een onmiskenbare causale relatie lieten zien met harde eindpunten, zoals CVD aanvallen of overlijden hieraan. Zoals genoemd waren ze vooral het product van de lang regerende laag-vet, laag-cholesterol, laag-SAFA 'diet-heart lipid hypothesis', die zijn oorsprong vond in de Zeven Landen Studie van Keys (2) en waarvan nog steeds door velen wordt verondersteld dat deze wordt onderbouwd door deugdelijk wetenschappelijk onderzoek.

Echter, de 'diet-heart lipid hypothesis' dient vandaag de dag te worden beschouwd als zijnde gefalsificeerd (78-82). Zo dienen we het causale verband tussen de LDL-cholesterol concentratie *per se* en CVD te betwifelen en op zijn minst af te zwakken. Een veel gehoord contra-argument is dat statines wel degelijk werken en dat is onmiskenbaar waar. Echter, statines laten in meta-analyse van de grote statine trials zien dat ze niet alleen het LDL-cholesterol maar ook de C-reactive protein (CRP) doen dalen (83). Ze hebben pleiotropische effecten (84) waaronder een anti-inflammatoire werking (85). Dat dit werkingsmechanisme belangrijk is werd onder andere duidelijk uit de recente JUPITER trial. Dit was een primaire preventie studie waarin 17.802 personen met een 'normaal' LDL-cholesterol (<3,37 mmol/l) en een verhoogde 'high sensitivity' (hs) CRP (≥ 2 mg/l) werden behandeld met rosuvastatine. Na een mediane behandeling van 1,9 jaar werd een 50% reductie gevonden van het LDL-cholesterol en een 37% reductie van de hsCRP die samenging met een 54% reductie in myocardinfarcten, 48% reductie in beroerte, 47% reductie in noodzakelijke angioplastie of bypass operatie, 43% reductie in veneuze trombose en 20% reductie in mortaliteit aan alle oorzaken (86). Personen die zowel een daling van het LDL-cholesterol als de hsCRP lieten zien hadden de meeste baat bij de behandeling. Eén van de conclusies was dat overwogen dient te worden om ook diegenen met een verhoogd hsCRP bij een normaal LDL-cholesterol met een statine te behandelen (87). Deze conclusie leek on-

langs gefalsificeerd te worden met het uitkomen van de 'Heart Protection Study' waarin 20.536 patiënten met een hoog CVD risico gedurende 5 jaar werden behandeld met simvastatine. In deze secundaire preventie studie werd geen verschil gevonden in de reductie van ernstige CVD aanvallen indien de patiënten werden onderverdeeld in 6 groepen op grond van hun aanvangs CRP (88). Dat bleek echter ook niet het geval indien gestratificeerd werd naar het aanvangs LDL-cholesterol (89), terwijl bij nadere analyse het CAD risico in zowel patiënten die met placebo als met simvastatine werden behandeld wel degelijk gerelateerd was aan de uitgangswaarde van de CRP en in mindere mate het LDL-cholesterol (90).

Of een verhoogd LDL-cholesterol een onafhankelijke risicofactor is, is dus nog steeds onderhevig aan twijfel. Er bestaat een toenemende ondersteuning voor leefstijl-geïnduceerde 'chronische systemische lage graad ontsteking' als het centrale thema dat LDL-cholesterol (een metabole marker) en CRP (een inflammatie marker) verbindt. In het oktober 2011 nummer van dit tijdschrift werd hierover reeds uitgebreid bericht (91). In de laatste jaren is duidelijk geworden dat onze lipidenhuishouding, waaronder 'ons serum cholesterol', secundair verandert aan inflammatie. Het betreft een verstoring van de innige relatie tussen ons metabolisme en ons immuunsysteem (92) die ten grondslag ligt aan vele, zo niet alle, typisch Westerse ziekten, inclusief CVD. Echter, alvorens in te gaan op deze nieuwe inzichten zullen we ons eerst richten op de vraag hoe die historische relatie tussen SAFA en cholesterol dan wel niet was, hoe groot het vermeende risico is ten opzichte van andere vermijdbare CVD risico factoren, en of de SAFA inname eigenlijk wel een (onafhankelijke) CVD risicofactor is.

SAFA, cholesterol en CVD risico in perspectief

Het is voor de discussie van belang terug te kijken naar de data waarop de relatie tussen onze SAFA inname en ons TC nu eigenlijk is gebaseerd. Deze relatie blijkt onderhevig aan een sterke inter-individuele variatie: bij SAFA consumpties van 15 en 4 en% kunnen respectievelijk TC waarden worden gevonden van 3 en 6 mmol/l (figuur 1). De spreiding in 'ons cholesterol' wordt dus voor slechts een klein deel door de SAFA inname verklaard. Onder de genoemde versterkende factoren die een rol spelen bij de invloed van de SAFA inname op ons LDL-cholesterol zijn de hoeveelheid cholesterol in de voeding, de LDL-cholesterol uitgangswaarde en het apoE₄ allel, terwijl obesitas, insuline resistentie, hypertriglyceridemie en vrouwelijk geslacht tot de remmende factoren zouden behoren (93). Ook is de gemiddelde stijging van het TC door de SAFA inname gering. Per en% SAFA gaat het om een toename van 0,033-0,045 mmol/l voor het LDL-cholesterol, maar daarbij stijgt eveneens het HDL-cholesterol met 0,011-0,013 mmol/l (24). Bij een verlaging van de huidige gemiddelde inname in Nederland van ongeveer 13 en% SAFA (tabel 1) naar de streefinname van ten hoogste 10 en% is, conform het SCORE algoritme (22), de winst in het CVD risico voor een enkel individu onbeduidend. Op populatieniveau ligt dat uiteraard genuanceerder,

maar daarbij doet zich de vraag voor hoe groot het vermeende risico van de SAFA consumptie dan wel niet is ten opzichte van andere CVD risicofactoren, die mogelijk makkelijker zijn te vermijden en die vanuit een meer holistische gedachte eveneens een risicoreductie geven van andere ziektes, zoals kanker.

In 2004 becijferde het RIVM dat, in het 'maximale scenario', de jaarlijkse CVD incidentie met 4.300 personen en de sterfte met 1.000 personen kan verminderen indien de inname van SAFA teruggebracht kon worden van het gemiddelde niveau van 14,5 en% in 1997/1998 naar de aanbeveling van <10 en% (49). Dat komt overeen met een daling van 0,7% van de totale sterfte en met 2,5% aan CVD, want in Nederland sterven per jaar ongeveer 135.000 mensen, waarvan ongeveer 40.000 aan ziekten van hart en vaatstelsel (94). De veronderstelde CVD risico's van SAFA zijn daarmee fors lager dan die van andere vermijdbare voedingsgerelateerde risicofactoren. Zo bedroeg in datzelfde rapport de geschatte sterfte vanwege te weinig groente en fruit 5.000/jaar aan CVD en 2.300/jaar aan kanker. Vanwege te weinig vis was de sterfte ongeveer 4.500/jaar aan CVD en vanwege teveel transvetzuren 1.500/jaar. Gegeven de gunstige trend van transvetzuren is voor de overblijvende risicofactoren van te weinig groente, fruit en vis gezamenlijk het CVD overlijdensrisico dus bijna 10 keer groter dan dat vanwege SAFA en daarbij komt nog een 2,3 keer hoger risico op overlijden aan kanker vanwege te weinig groente en fruit indien vergeleken met de CVD mortaliteit vanwege SAFA. Indien gekeken wordt naar de ziektelast (in DALYs; disability adjusted life years) dan blijkt het aandeel van SAFA vanwege een inadequate inname van SAFA, transvet, vis, groente en fruit ongeveer 10% en voor transvet 13% (49). Ook ter vergelijking: in Nederland sterven per jaar ongeveer 700 personen in het verkeer (94).

Bij het eventueel terugdringen van de SAFA consumptie is het logisch om in eerste instantie de belangrijkste bronnen aan te pakken. Dit zijn in Nederland vooral de melkproducten (30,8%), gevolgd door vlees en vleesproducten (20,3%) en vetten (14,5%) (7, 95). Echter, de traditioneel levende Maasai in Tanzania drinken grote hoeveelheden (gegist) melk en eten veel vlees en consumeren daarmee veel palmitinezuur. Het palmitinezuur gehalte van hun rode bloedcellen (RBC) behoort tot het hoogste dat we in ons laboratorium ooit hebben gemeten (ongepubliceerd). In een internationale vergelijking hebben de Maasai ook de hoogste gehalten aan palmitinezuur in hun moedermelk (11). De RBC en moedermelk vetzuursamenstellingen zijn betrouwbare afspiegelingen van de vetzuursamenstelling van de voeding. Traditioneel levende Maasai lijden echter nagenoeg niet aan CVD en hun gemiddelde TC bedraagt 3,2 mmol/l (96-98). Naar Westerse normen is een dergelijk TC in niet-statine behandelde personen zeer laag. Er zijn ook geen aanwijzingen dat de consumptie van SAFA uit kokosnoten gerelateerd is aan CVD. De traditioneel levende bevolking op de Tokelau eilanden (Polynesië; Centraal Pacificische Oceaan) haalt maar liefst 53% van hun energie uit vet, waarvan 45 en% bestaat uit SAFA, 5 en% uit MUFA en slechts

3 en% uit PUFA. Tenminste 80% van de ingenomen SAFA komt uit de consumptie van kokosnoten. Hun serum TC waarden (99) zijn vergelijkbaar met die van de Nederlandse bevolking (100).

Systematische studies en meta-analyses van de veronderstelde SAFA-CVD relatie

Eén van de belangrijkste argumenten tegen het veronderstelde ongunstig effect van SAFA is dat uit 2 recente systematische reviews is gebleken dat, ondanks de onmiskenbare (zwakke) relatie met cholesterol, de inname van SAFA niet geassocieerd is met harde eindpunten.

Mente et al. (101) bestudeerden de uitkomst van prospectieve studies en RCTs waarin de relatie tussen diverse voedingsfactoren en CVD werden onderzocht. Sterke aanwijzingen werden gevonden voor onder andere de gunstige effecten van groente, noten, Mediterrane voeding en MUFA, en sterke negatieve effecten voor transvetzuren, voeding met een hoge GI en GL, en Westerse voeding. Gematigd sterk bewijs was er voor de gunstige effecten van vis, visolievetzuren, folaat, ongeraffineerde granen, vitamines E, C en beta-caroteen uit de voeding, alcohol, fruit en vezels. *Onvoldoende* bewijs was er voor vitamine E en C uit supplementen, SAFA en PUFA, totaal vet, alfa-linoleenzuur, vlees, eieren en melk. Evenals de reeds genoemde RIVM analyse toont dus ook deze studie aan dat de preventie van CVD niet primair gebaat is bij de huidige overdreven aandacht voor het totaal vet en SAFA gehalte van onze voeding. De tweede studie betrof een meta-analyse van 21 prospectieve epidemiologische studies waarin in totaal 347.747 personen gedurende 5-23 jaar werden gevolgd. In deze periode ontwikkelden 11.006 personen CVD, maar er was geen relatie met de inname van SAFA. De conclusie was dat er uit prospectieve epidemiologische studies 'onvoldoende bewijs is om te concluderen dat SAFA in de voeding geassocieerd is met CVD' (102).

Deze relatie blijkt er ook niet te zijn met de consumptie van melk en melkproducten. Deze onderdelen van de voeding zijn in vele landen, waaronder Nederland, een belangrijke bron van micronutriënten en aanbevelingen om hun gebruik te reduceren moeten dan ook met de nodige terughoudendheid worden gedaan (103). In een onafhankelijk uitgevoerde meta-analyse van prospectieve studies werd onlangs bevestigd dat de consumptie van melk en melkproducten niet geassocieerd is met CVD, beroerte en totale mortaliteit, en mogelijk zelfs *omgekeerd* gerelateerd is aan CVD risico (104). Reeds bekend was dat melkproducten een gunstig effect kunnen hebben op de bloeddruk (105). Een meer evolutionair getint argument is dat de vetzuren in de menselijke melk voor meer dan 50% bestaan uit SAFA (106) en daarvan is ongeveer de helft palmitinezuur. In een wereldwijde analyse van moedermelk monsters vertoonde het palmitinezuurgehalte de laagste biologische variatie (107), wat suggereert dat we te doen hebben met een evolutionair geconserveerd fenomeen. Bovendien hebben oude en nieuwe wereld apen, grote apen (zoals de gorilla) en de mens ongeveer gelijke gehalten aan palmitaat in hun melk (108). Het is vanuit een evolutionaire

invalshoek dan ook niet te begrijpen dat wat goed is voor onze pasgeborenen en wat hoort bij de structurele onderdelen van ons lichaam tot 'zo laag mogelijk' zou moeten worden gereduceerd direct na het spenen.

Bovenstaande argumenten zouden de discussie over de veronderstelde ongunstige effecten van SAFA moeten doen beëindigen en vragen tenminste om een heroverweging van de huidige aanbevelingen inzake de inname van SAFA. Maar prompt werd gewezen op de zwakke kanten van de bovengenoemde meta-analyses zoals de imprecisie van de methodes die gebruikt waren voor de inschatting van de voedselinname (65); geluiden die je niet hoort als het gaat om onderzoek met soortgelijke methoden naar de inname van voedings-supplementen (109). En de suggestie dat de senior auteur van één van de meta-analyses mogelijk boter op zijn hoofd heeft vanwege een niet opgegeven connectie met de melkindustrie³ (65). Er blijven desalniettemin sterkere aanwijzingen dat het verlagen van het CVD risico primair gebaat is bij een hogere consumptie van groente, fruit en vis (49), de reductie van de inname van geraffineerde CHO, het voorkómen van overgewicht (38) en de reductie van de zoutinname. Nader zal worden ingegaan op de effecten van een hoge consumptie van CHO en met name de consumptie van snelle CHO. Een hoge CHO inname heeft namelijk een nog weinig geapprecieerde interactie met de SAFA in onze voeding.

De ongunstige effecten van CHO en *de novo* vetzuursynthese

In de laatste jaren vindt een verschuiving plaats van de aanvankelijke aandacht voor vetten naar de consumptie van CHO, en vooral geraffineerde CHO, als een belangrijke oorzaak in het ontstaan van obesitas, diabetes mellitus type 2 en CVD, alsmede andere ziektes die gerelateerd zijn aan het metabool syndroom. Een belangrijke factor hierin is de stimulering van *de novo* vetzuursynthese door CHO. Voor CHO (in de vorm van glycogeen) beschikken we over een beperkte opslagruimte. Opslag van 1 kcal vet vergt ongeveer 4 keer minder ruimte dan de opslag van 1 kcal glycogeen. Waarschijnlijk wordt om deze reden een CHO surplus omgezet in vet (i.e. SAFA en MUFA), want voor vet is onze opslagruimte schijnbaar onbeperkt. De evolutie heeft ons echter niet uitgerust met een machinerie die de vetzuren in dit opgeslagen vet weer kunnen terugzetten in glucose, hetgeen aan de basis ligt van de typisch Westerse ziektes (91) en één van de vele voorbeelden vormt van 'stupid design'. De evolutie borduurt immers voort op een reeds ingeslagen weg; een volledig nieuw 'design' vergt een onwaarschijnlijk groot aantal samenhangende mutaties in een kort tijdsbestek.

³ Verklaring van geen belangenverstrengeling. Geen van de auteurs melden belangenverstrengeling. FAJM heeft subsidies ontvangen van Friesland Campina (Leeuwarden) voor onderzoek aan moedermelkvetzuren, zuigelingen-voeding en vetzuren gedurende de zwangerschap en lactatie. Dit bedrijf heeft eveneens een deel van het onderzoek ondersteund dat RSK verrichtte naar de voedingsstatus van enkele stammen in Tanzania.

In tegenstelling tot populaire opvattingen wordt de *de novo* vetzuursynthese niet alleen beïnvloed door een hypercalorische CHO voeding, maar ook door het *type* CHO (110). Een laag-vet *eucalorische* voeding met een hoge suiker/zetmeel ratio stimuleerde de *de novo* vetzuursynthese en verhoogde de triglyceriden in zowel personen met een normaal gewicht als obese personen (111; 112). In normoinsulinemische personen met een normaal gewicht werd aangetoond dat een *eucalorische* laag-vet/hog-CHO voeding met 67 en% CHO (waarvan 54% bestond uit simpele suikers) de fractionele *de novo* vetzuursynthese verhoogde met een factor 8, indien vergeleken werd met een eucalorische hoog-vet laag-CHO voeding met 46 en% CHO en waarvan eveneens 54% bestond uit simpele suikers (112). De *de novo* vetzuursynthese uit glucose kan zowel plaatsvinden in de lever als in het vetweefsel, maar de lever is uniek in het vermogen om de *de novo* vetzuursynthese snel te verhogen als reactie op veranderingen van de macronutriënt samenstelling van de voeding (110). Ook genexpressie studies geven aan dat de *de novo* vetzuursynthese uit CHO vooral plaatsvindt in de lever, en dus in mindere mate in het vetweefsel compartiment (113).

Vooraf fructose kan de lever aanzetten tot *de novo* vetzuursynthese omdat fructose bij de eerste passage voor het overgrote deel in de lever wordt opgenomen en gemetaboliseerd. In het fructose metabolisme wordt de snelheidsbepalende stap in de glycolyse omzeild en vindt derhalve ongereguleerde productie plaats van de lipogene producten acetyl-CoA en glycerol-3-fosfaat (114). Fructose heeft niet alleen in dit opzicht veel van de eigenschappen van alcohol, dat, zoals we dat kennen uit de 'alcoholic fatty liver disease' (AFLD), eveneens de *de novo* vetzuursynthese in de lever bevordert (115). Tegen de achtergrond van een hypercalorische voeding werd aangetoond dat, ten opzichte van de consumptie van extra glucose als controle, de extra consumptie van fructose reeds in 10 weken tal van ongunstige effecten veroorzaakt, zoals de bevordering van de *de novo* vetzuursynthese, een ongunstig serum lipidenprofiel, een verminderde insuline gevoeligheid en viscerale vetstapeling (116). In de USA worden voedingsproducten sinds 1970 in toenemende mate gezoet met zogenaamde "high fructose corn syrups" (HFCSs). Deze bestaan gewoonlijk voor 42% (HFCS-42) of 55% (HFCS-55) uit fructose en voor de rest vooral uit vrije glucose. De consumptie van deze HFCSs dient als bepaald ongunstig te worden aangemerkt (47, 117) en dit geldt met name als reeds sprake is van enige insuline resistentie.

Het regelmatig drinken van frisdranken die gezoet zijn met suiker of HFCS is gerelateerd aan 'non-alcoholic fatty liver disease' (NAFLD⁴). Epidemiologisch on-

⁴ NAFLD is de hepatische manifestatie van het metabool syndroom. Insuline resistentie is het centraal pathofysiologisch mechanisme als oorzaak dan wel als gevolg (118; 119). NAFLD kan uiteindelijk resulteren in "non-alcoholic steatohepatitis" (NASH), dat kan leiden tot fibrose, cirrose, hepatocellulair carcinoom en leverfalen.

derzoek laat zien dat patiënten met NAFLD vijf keer meer CHO uit gezoete frisdranken consumeren dan gezonde personen (120). Van de Westerse volwassenen heeft maar liefst 25-30% NAFLD, hetgeen een risico is voor diabetes mellitus type 2 en CVD (121-123). In patiënten met NAFLD is 26% van de vetzuren in de hepatische triglyceriden, en 23% van de vetzuren in de serum VLDL triglyceriden, *de novo* gesynthetiseerd uit glucose, fructose en aminozuren. De bij NAFLD aanwezige insuline resistentie verhoogt de *de novo* vetzuursynthese en deze is *onafhankelijk* geworden van de metabole toestand. Met andere woorden: vasten of een maaltijd hebben onder condities van insuline resistentie en NAFLD geen invloed meer op de synthese van vet door de lever (112; 124). In patiënten met NAFLD bleek een 2 weken durend laag CHO dieet effectiever in het reduceren van het triglyceride gehalte in de lever dan een calorie beperkt dieet (125). Ook leidt restrictie van de CHO inname van 54 naar 26 en% onder stabiele gewichtscondities tot een verlaging van de triglyceriden/HDL-cholesterol ratio (een maat voor de insuline gevoeligheid), van het apo-B en van de hoeveelheid 'small dense LDL' deeltjes (126). In morbide obese patiënten werd aangetoond dat een hoge CHO inname positief, en een hoge vet inname negatief, gerelateerd is aan de mate van lever inflammatie, zoals vastgesteld aan de hand van een leverbiopt (127). Steeds ruimer wordt aanvaard dat de beste strategie voor de preventie van NAFLD, de progressie hiervan naar 'non-alcoholic steatohepatitis' (NASH) en de preventie van diabetes mellitus type 2 *niet* is gelegen in het alom geaccepteerde laag-vet/hog-CHO dieet, maar in alternatieve diëten, zoals een hoog-eiwit dieet met een lage GI. Een gemeenschappelijke noemer van deze diëten is dat ze de postprandiale glycemie en de insulinemie laag houden (119; 122; 128).

Ook verhogingen van de markers van de *de novo* vetzuursynthese geven een ongunstig beeld te zien van de omzetting van CHO naar vet. De stamvetzuren die voortkomen uit de '*de novo*' vetzuursynthese in de lever zijn myristinezuur (14:0) en vooral palmitinezuur (16:0). Hieruit worden stearinezuur (18:0; het ketenverlengingsproduct van palmitinezuur) en MUFA (oliezuur 18:1 ω 9; palmitoleïnezuur 16:1 ω 7; 16:1 ω 9 en 18:1 ω 7) gemaakt door middel van ketenverlenging/delta-9 desaturatie/ketenverkorting. Het serum cholesterolester palmitoleïnezuur gehalte is positief gerelateerd aan de bloeddruk (129) en aan de CRP (130). De palmitinezuur en palmitoleïnezuur gehalten in het vetweefsel zijn gerelateerd aan insuline resistentie (131). Vetweefsel palmitoleïnezuur is ook positief gecorreleerd met obesitas en deze relatie zwakt af in personen die een lage CHO inname hebben (132). Ook de palmitoleïnezuur gehalten in de plasma fosfolipiden zijn gerelateerd aan obesitas en insuline resistentie, en evenzo aan de consumptie van CHO en alcohol die vallen binnen het normale bereik (133). Onlangs werd vastgesteld dat hoge gehalten aan palmitinezuur, palmitoleïnezuur, 18:1 ω 7 en 16:1 ω 9 (uit oliezuur) in RBC membranen geassocieerd zijn met een hoger risico op een acute hartstilstand (134).

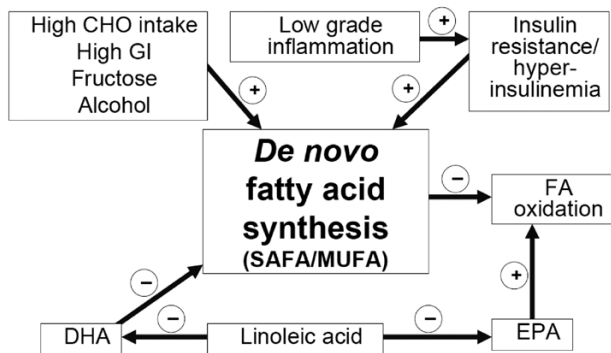
PUFA onderdrukken de hepatische *de novo* vetzuursynthese en verhogen de vetzuuroxidatie door hun invloed op tenminste 3 nucleaire receptoren (c.q. receptor heterodimeren), t.w. PPAR- α /RXR, ChREBP/MLX en SREBP-1c. Dit zijn transcriptiefactoren die een centrale rol vervullen in de regulatie van *de novo* vetzuursynthese, vetzuurdesaturatie en ketenverlenging, vetzuurtransport, vetzuuroxidatie en het koolhydraatmetabolisme (135). Eén van deze is het 'sterol regulatory element binding protein-1c' (SREBP-1c), dat evenals het 'carbohydrate regulatory element binding protein' (ChREBP) o.a. de *de novo* vetzuursynthese stimuleert. Insuline stimuleert de expressie van SREBP-1c, glucose activeert ChREBP en gezamenlijk coördineren insuline en glucose daarmee de enzymatische machinerie die nodig is voor de omzetting van glucose naar vetzuren (136; 137). Het hierbij gesynthetiseerde malonyl-CoA remt de opname van vetzuren in de mitochondriën, zodat de nieuw gevormde vetzuren, maar ook de vetzuren uit de voeding, niet worden verbrand, maar worden omgezet naar triglyceriden. Het visolievetzuur DHA is één van de krachtigste onderdrukkers van de SREBP-1c gehalten en daarmee van de *de novo* lipogenese. Het visolievetzuur EPA is een krachtige activator van peroxisoom proliferator activator- α (PPAR- α), dat o.a. de vetzuuroxidatie bevordert (135). Deze metabole effecten van EPA en DHA liggen aan de basis van het vermogen van visolie om onze triglyceriden te doen dalen. In 2003 bedroeg in Nederland de som van de inname van de visolievetzuren EPA en DHA door volwassenen ongeveer 90 mg/dag (84 mg voor vrouwen en 103 mg voor mannen). De huidige aanbeveling bedraagt echter 450 mg/dag en onze voorvaders die in het land-water ecosysteem leefden aten 5,8-14,2 g EPA+DHA per dag (tabel 1). Naast een hoge CHO inname en een hoge GI is een lage inname van vis dus eveneens een factor die de *de novo* vetzuursynthese in de Westerse maatschappij bevordert, terwijl onze hoge linolzuurinnname ons toch al beperkte vermogen om EPA en vooral DHA te maken onderdrukt, en ook nog eens hun incorporatie in fosfolipiden remt.

Samenvattend blijkt de *de novo* vetzuursynthese in de lever te worden bevorderd onder de condities van de Westerse maatschappij (figuur 5). De *de novo* vetzuursynthese uit CHO kan reeds optreden bij een eucalorische voeding en in de range van de gebruikelijke inname van macronutriënten. Vooral bevorderend zijn een hoge CHO inname, CHO met een hoge GI, fructose, alcohol en een pre-existerende insuline resistentie. Visolie remt de *de novo* vetzuursynthese en linolzuur werkt antagonistisch op onze EPA+DHA status. In tegenstelling tot populaire opvattingen wordt de *de novo* vetzuursynthese dus niet alleen bevorderd door een hypercalorisch hoog-CHO voeding of de overmatige consumptie van alcohol (133). Het is inmiddels duidelijk geworden dat de *de novo* vetzuursynthese samenhang vertoont met de vermeende ongunstige effecten van SAFA in onze voeding. Deze interactie is nog weinig bekend en derhalve zal hierop nader worden ingegaan.

Interactie tussen de CHO en SAFA uit onze voeding

De SAFA in onze voeding lijken onze lipidenhuishouding met name ongunstig te beïnvloeden indien SAFA worden gecombineerd met een hoge CHO inname. Het combineren van SAFA met een hoge-CHO voeding maakt niet alleen dat het CHO surplus wordt omgezet in (o.a.) SAFA, maar ook dat de SAFA (en andere vetzuren) uit de voeding worden gespaard. Vet wordt immers niet geoxideerd, en derhalve gespaard, indien sprake is van een positieve energiebalans waarbij een glucose overschot wordt omgezet naar vet (figuur 5).

Conform dit te voorspellen scenario werd in recente studies in personen met kenmerken van het metabool syndroom aangetoond dat een *hypocalorisch* laag-CHO (ketogeen)/hoog-vet dieet met een *hoog* SAFA gehalte aanleiding gaf tot *lagere* SAFA gehalten in de afzonderlijke plasmalipiden dan een *hypocalorisch* hoog-CHO/laag-vet dieet met een laag SAFA gehalte (138-142). Deze lagere circulerende SAFA gehalten traden op ondanks de 3 keer hogere SAFA inname via het hoog-SAFA dieet. Zoals mocht worden verwacht



Figuur 5. Bevorderdering van *de novo* vetzuursynthese (lipogenese; DNL) door onze huidige Westerse leefstijl. De *de novo* vetzuursynthese in de lever wordt gestimuleerd door excessieve inname van koolhydraten [met name die met een hoge glycemische index (GI)], fructose (uit sucrose of hoge fructose maïsstroop; HFCSs) en alcohol. De *de novo* vetzuursynthese leidt tot de productie van verzadigde vetzuren (SAFA; vooral palmitaat) en monoonverzadigde vetzuren (MUFA, vooral oliezuur). (Lage graad) inflammatie (o.a. vanwege diverse leefstijlfactoren; ref. 91) leidt tot insuline resistentie, o.a. ten behoeve van de reallocatie van glucose naar de hersenen en het immuunsysteem (ref. 91). De hierbij optredende compensatoire hyperinsulinemie bevordert de *de novo* vetzuursynthese. Ook wordt hierdoor de ketenverlenging/desaturatie van linolzuur en alfa-linoleenzuur bevordert (niet weergegeven). *De novo* vetzuursynthese voorkomt de oxidatie van vetzuren door remming van de opname van vetzuren in de mitochondriën. Een hoge energieinname t.o.v. verbranding (vooral door beweging) leidt tot het sparen van vet (niet weergegeven), dat bij een hoge koolhydraat/vet verhouding een hoger gehalte aan SAFA/MUFA zal bevatten. Docosahexaeenzuur (DHA, een visolievetzuur) is een krachtige remmer van de *de novo* vetzuursynthese en EPA (eicosapentaeenzuur, visolievetzuur) bevordert de oxidatie van vetzuren. Linolzuur remt de ketenverlenging/desaturatie van alfa-linoleenzuur naar EPA en DHA, en competeert eveneens met de inbouw van EPA en DHA in fosfolipiden. Uit dit Figuur wordt duidelijk dat er talrijke interacterende leefstijlfactoren zijn die uiteindelijk leiden tot het sparen van SAFA in ons lichaam en dat onze SAFA status dus niet slechts een resultante is van de SAFA inname. CHO, koolhydraat; GI. Glycemische index; FA, vetzuur.

ging het laag-CHO dieet gepaard met een lager palmitoleïnezuur gehalte in de plasmalipiden. Bij een lage CHO inname worden de SAFA uit de voeding dus grotendeels verbrand; bij een hoge CHO inname worden ze gespaard en daarnaast ook nog eens *de novo* geproduceerd. In mensen met kenmerken van het metabool syndroom werd in deze studie opzet dus uit CHO vet gemaakt onder *hypocalorische* condities! Het *hypocalorisch* laag-CHO/hoog-vet/hoog-SAFA dieet scoorde beter op alle symptomen van het metabool syndroom: het veroorzaakte een lagere BMI, een lager visceraal vetgehalte, sterkere verbeteringen van de dyslipidemie (o.a. lagere triglyceriden, triglyceriden/HDL ratio en small dense LDL), glucose homeostase, insuline gevoeligheid en markers van inflammatie, en een lagere leptine concentratie. Ook werd aangetoond dat het serum fosfolipide arachidonzuurgehalte in de personen die het laag-CHO dieet consumeerden sterker steeg dan in diegenen die het hoog-CHO dieet consumeerden en dat dit samenging met een lagere uitscheiding in de urine van 8-iso PGF2-alfa. Laatstgenoemde is een metaboliet van arachidonzuur dat gevormd wordt onder invloed van vrije radicalen. Dit suggereert dat het pro-inflammatoire arachidonzuur beter werd geconserveerd bij de *hypocalorische* lage-CHO/hoog-vet/hoog-SAFA voeding en dat er minder sprake was van oxidatieve stress (139).

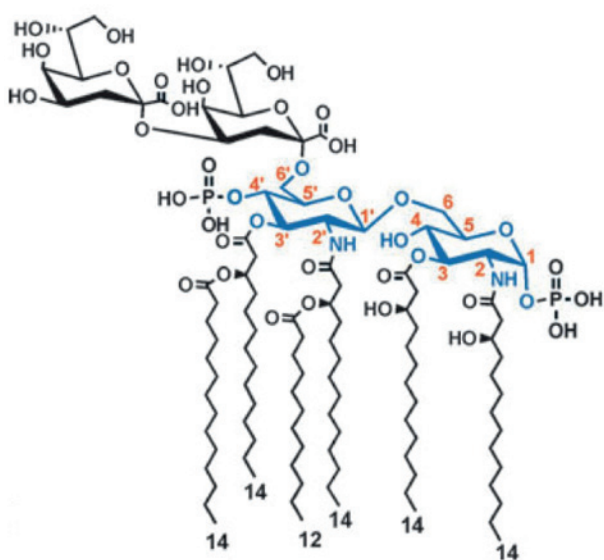
Samenvattend blijkt er dus een interactie te bestaan tussen de CHO en SAFA in onze voeding. Er is meer reden om het CHO gehalte, en vooral het gehalte aan snelle CHO, van onze voeding te verlagen dan een verlaging van het SAFA gehalte *per se*. SAFA dienen in ons lichaam niet te worden 'gespaard'. De vraag is met welk mechanisme we te maken hebben. Steeds duidelijker wordt dat een rode draad door alle typisch Westers ziektes dient te worden gevonden in een toestand van 'chronische systemische lage graad inflammatie' waarin we ons bevinden vanwege de veranderingen in leefstijl die we hebben ondergaan sinds de landbouwrevolutie en met toenemende snelheid sinds de industriële revolutie (43).

De connectie tussen SAFA en inflammatie

Bij een infectie met Gram-negatieve bacteriën fungeert LPS als signaalstof voor de aanwezigheid van de infectieuze bron. De detector is de Toll Like Receptor 4 (TLR4). Dit is een membraanreceptor die onderdeel uitmaakt van ons aangeboren immuunsysteem (143; 144). De TLR4 komt o.a. voor op macrofagen en adipocyten, die vele gelijkenissen vertonen vanwege hun gemeenschappelijke cellulaire oorsprong (145). Een deel van dit LPS (geheten 'lipid A', ook wel genaamd endotoxine) vormt in de wand van Gram-negatieve bacteriën het hydrofobe anker van het LPS molecuul. Lipid A is noodzakelijk voor de activering van de TLR4. Het is een evolutionair sterk geconserveerd onderdeel van het LPS dat laurinezuur, myristinezuur en hun hydroxyderivaten als structurele onderdelen bevat (figuur 6) (146-148). Zoals reeds aangegeven zijn laurine en myristinezuur leden van de SAFA familie die in hoge gehalten vóórkomen in kokosnootolie. Zonder deze vetzuren wordt LPS door de TLR4 niet herkend.

Lee et al. (144; 149-152) toonden aan dat ook SAFA de TLR4 kunnen activeren en daarmee het inflammatoire pad dat loopt via de transcriptiefactoren nuclear factor kappa B (NFκB; de regulator van meer dan 200 proinflammatoire genen) en activator protein 1 (AP-1).

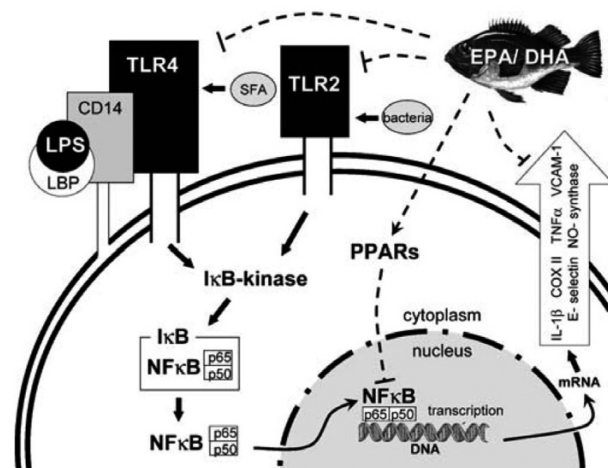
De activering van de TLR4 door SAFA vanwege het nabootsen van LPS leidt tot de expressie van inflammatoire mediators en enzymen, waaronder cytokinen, chemokinen, interferonen, cyclooxygenase-2 (COX-2), 'inducible nitric oxide synthase' (iNOS), etc. Het blijkt dat SAFA ook de TLR2 kan activeren en dat laurinezuur ook het intracellulair gelokaliseerde 'nucleotide-binding oligomerization domain protein 2' (NOD2) (153) activeert, hetgeen via vergelijkbare wegen via NFκB leidt tot inflammatie. PUFAs en met name de visolievetzuren EPA en DHA remmen de activering van TLR4 en TLR2 door LPS en SAFA, hetgeen verloopt via beïnvloeding van de rekrutering van TLRs naar 'lipid rafts' (154) en/of de activering van peroxisome proliferator activated receptors (PPARs), vooral PPAR-gamma (figuur 7) (143). TLRs en NODs, tezamen 'pattern recognition receptors' (PPRs) genoemd, fungeren dus samen met PPARs en de eerder genoemde SREBP-1c en ChREBP als sensoren voor de delicate biofysische balans (ook wel geheten de homeoviscouse balans) tussen verzadigde en onverzadigde vetzuren die, zoals eerder opgemerkt, van cruciaal belang is voor de membraaneigenschappen. In lijn met deze suggestie reageren vetweefselcellen die *in vitro* worden blootgesteld aan SAFA (vooral palmitinezuur en stearinezuur) hierop met de uitscheiding van monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). Blootstelling aan palmitoleïnezuur veroorzaakte de secretie van resistine. MCP-1 en resistine zijn 'adi-



Figuur 6. Structuur van het 'lipid A' onderdeel van LPS. Lipid A is een onderdeel van het lipopolysaccharide (LPS) uit de wand van Gram-negatieve bacteriën dat gedetecteerd wordt door de Toll Like Receptor 4 (TLR4). Bemerkt de verzadigde vetzuren laurinezuur (12:0) en myristinezuur (14:0) in het molecuul, zonder welke het LPS niet door de TLR4 wordt herkend. Weergegeven is het Kdo2 lipid A in *E. coli* K-12. Overgenomen uit Raetz et al., *Annu Rev Biochem* 2007 (148), met toestemming van Annual Reviews.

pokines'; MCP-1 is gerelateerd aan de infiltratie van macrofagen in het vetweefsel bij obesitas, en resistine werkt pro-inflammatoir en pro-diabetisch. Oliezuur, dat via delta-9 desaturatie gemaakt wordt uit stearinezuur, onderdrukte de MCP-1 secretie door vetweefselcellen (155). Door de omzetting van het verzadigde stearinezuur in het mono-onverzadigde oliezuur lijkt dus een door stearinezuur veroorzaakte inflammatoire reactie te worden voorkómen.

Het oplopen van de vrije vetzuurconcentraties bij obesitas/insuline resistentie en het hierbij behorende onvermogen om vetzuren op te slaan en vast te houden in het vetweefsel zijn dus mogelijke oorzaken van het triggeren van de TLR4 in het vetweefsel en andere organen, hetgeen lokale en systemische inflammatie veroorzaakt (156; 157). Theoretisch zal dit dus vooral optreden bij een hoge opslag van SAFA (palmitinezuur) in het vetweefsel en lage gehalten aan MUFA (oliezuur) en PUFA (vooral visolievetzuren), waarbij de lange termijn voedingsgewoontes gaan fungeren als een soort tijdbom die afgaat bij het ontstaan van insuline resistentie. Overeenkomstig hiermee veroorzaakt een SAFA-rijke voeding een verhoogde expressie van inflammatoire genen in het vetweefsel van personen met abdominaal overgewicht, terwijl een MUFA-rijke voeding de inflammatoire genen onderdrukt (158). Het ziet er dus naar uit dat accumulatie van *de novo* gesynthetiseerd SAFA, SAFA uit de voeding en het *de novo* gemaakte palmitoleïnezuur via endocriene, paracriene en autocriene weg inflammatie kunnen veroorzaken in het vetweefsel en in andere weefsels die de TLR4 dragen. Recent is echter geopperd dat SAFA geen di-



Figuur 7. Lipopolysaccharide (LPS) en verzadigde vetzuren (SAFA) stimuleren inflammatie via de Toll Like Receptor 4 (TLR4). De ω3-visolievetzuren eicosapentaenezuur (EPA) en docosahexaenezuur (DHA) remmen inflammatie door interactie met Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPARs). TLR4 detecteert de aanwezigheid van een Gram-negatieve infectie; TLR2 die van een Gram-positieve infectie. LPS en SAFA activeren TLR-4 hetgeen via NFκB leidt tot de transcriptie van inflammatoire genen. Dit pad wordt geremd door PPARs die o.a. geactiveerd worden door de visolievetzuren EPA en DHA. LBP, Lipopolysaccharide-binding protein; LPS, lipopolysaccharide; PPARs peroxisome proliferator-activated receptors. Overgenomen uit Wendel et al., *Intensive Care Med* 2007 (143), met toestemming van Springer-Verlag.

recte interactie aangaan met de TLR4, maar dat doen via de stimulering van de intracellulaire synthese van ceramiden (sfnngolipiden) (159; 160). LPS stimuleert de hepatische synthese van ceramiden en sfnngolipiden (161). Ceramiden activeren het PKC- ξ pad en zouden daarmee de LPS response via TLR4 versterken. Linolzuur onderdrukte de response van LPS in lichte mate en MUFA was neutraal. Het is ook mogelijk dat SAFA de responses van andere pro-inflammatoire stimuli versterkt die via NF κ B verlopen (160).

Ook een hoog-calorische maaltijd, een hoge GI, en vooral hoge triglyceride en SAFA gehalten in de voeding zijn triggers van een zogenaamde postprandiale inflammatie en deze reactie wordt onderdrukt door PUFA (145; 162; 163). De inflammatie lijkt echter (mede) te worden veroorzaakt door een gefaciliteerde absorptie van LPS (164-166), waarvan we ongeveer 1 gram in onze darmen hebben (166). Personen met een Westerse voeding hebben een hoger percentage (LPS producerende) Gram-negatieve bacteriën in de darmen, hetgeen zijn oorsprong vindt in een lage consumptie van vezels (167). Er lijkt dus een verband te bestaan tussen een lage vezel consumptie, een hierdoor geselecteerde abnormale bacteriële flora in onze darmen en de hogere absorptie van LPS door een vet- en SAFA-rijke voeding. Dit zou daarmee één van de vele voorbeelden zijn van de moeilijkheid om conclusies te trekken uit de bestudering van afzonderlijke voedingscomponenten. Want de veroordeling van een vet- en SAFA-rijke maaltijd lag immers al weer voor de hand.

Samenvattend is het van cruciaal belang om te onderkennen dat de inflammatoire en metabole wegen intiem met elkaar zijn verweven (92). Naar huidige inzichten veroorzaken de SAFA uit de voeding, dan wel de SAFA die *de novo* zijn gesynthetiseerd, een activatie van ons immuunsysteem via directe activering van de TLR4 en/of indirect via de synthese van ceramiden. De SAFA in de voeding bevorderen eveneens de opname van LPS. De hieruit voortkomende (versterking van) een inflammatoire reactie is één van de vele wegen in het ontstaan van leefstijl-geïnduceerde insuline resistentie en de daarop volgende metabole veranderingen. Het doel van deze metabole veranderingen is o.a.: 1) de reallocatie van glucose naar het geactiveerde immuunsysteem (168, 169), de 2) de synthese van gemodificeerde lipoproteïnen die behulpzaam zijn bij de klaring van LPS (143, 161, 170-173) en 3) het sparen van cholesterol in de weefsels voor herstel door de remming van het cholesterol terugtransport (143, 161, 172, 174). In het oktober 2011 nummer van dit tijdschrift is de reactie van het immuunsysteem op onze huidige leefstijl uitgebreid besproken (91). Hierbij is dus niet de reactie abnormaal, maar is de trigger (hier: de accumulatie van SAFA) abnormaal, terwijl de reactie (ontsteking) slechts bedoeld is voor de korte termijn. Het advies om de SAFA inname te verlagen heeft geresulteerd in een hogere consumptie van CHO, waaronder CHO met een hoge GI en fructose (vooral in de USA). Mogelijk hebben deze CHO de *de novo* synthese van SAFA bevorderd, vooral in diegenen die zich reeds bevonden in een toestand van lage graad

inflammatie, hetgeen gepaard ging met het sparen van de SAFA uit de voeding. Het ziet er dus naar uit dat Montignac wel degelijk (175-180) gelijk had met zijn advies om CHO (lees: snelle CHO) niet met vetten (lees: SAFA) te combineren.

Wat nu?

Uit bovenstaande kan worden afgeleid dat we minder naar de schadelijke effecten van de SAFA (vooral palmitaat) in onze voeding moeten kijken maar bovenal dienen te voorkómen dat ze in ons lichaam accumuleren en daardoor schade aanrichten. Deze schade zal vooral optreden vanwege een gefaciliteerde interactie van SAFA met ons immuunsysteem die voortkomt uit de overmatige consumptie van de substraten van *de novo* vetzuursynthese en wordt versterkt door een reeds aanwezige insuline resistentie. Het lijkt onder de leefomstandigheden in de Westerse maatschappij dus vooral belangrijk om een voeding met een hoog CHO gehalte te vermijden, de inname van CHO met een hoge GI en de consumptie van glucose+fructose uit HFCS sterk te beperken, en, overkoepelend, om niet in een toestand te geraken van chronische systemische lage graad inflammatie die leidt tot verminderde insuline gevoeligheid (91).

Het voorkómen van een chronische systemische lage graad inflammatie vraagt niet om één of andere 'magic bullet', zoals de beperking van SAFA, en evenzo niet om de loutere beperking van CHO met een hoge GI of fructose, maar om een multifactoriële aanpak die niet alleen onze voeding betreft. De talrijke leefstijlfactoren die inflammatie kunnen veroorzaken zijn reeds elders besproken (91). Ze kunnen worden onderverdeeld in een onevenwichtige samenstelling van de voeding (ook wel genoemd 'wanvoeding') (181-183) en niet-voedingsgerelateerde factoren (184), die deels hun invloed uitoefenen via obesitas (185). Het is onverstandig om onze voeding uit elkaar te halen en de gezondheidsaspecten van elk van de nutrienten apart te bestuderen. Onze voeding bestaat immers uit biologische systemen (dieren, planten) waarin zich vele nutriënten bevinden die een fysiologisch verband vormen en hierin elk meerdere functies vervullen. Deze nutriënten hebben meestal slecht bestudeerde dosis-response relaties en hun dosis-response wordt beïnvloed door talrijke nog onbegrepen interacties met andere nutriënten. In tegenstelling tot de huidige trend in 'Evidence Based Nutrition' laten dergelijke complexe systemen zich dus slecht bestuderen in RCTs met afzonderlijke nutriënten (91) en dat geldt ook voor SAFA.

Dat een multifactoriële aanpak van onze leefstijl belangrijk is kunnen we leren uit de bestudering van traditioneel levende volken. De inwoners van Kitava (Trobriand Eilanden, Papoea Nieuw Guinea) hebben een hoge (70 en%) inname van CHO vanwege de consumptie van yams. Tevens hebben ze een hoge inname van SAFA (17 en%) uit kokosnoten en een hoge inname van vis (186). Hun hoge CHO consumptie gaat gepaard met een sterk verhoogd palmitoleïnezuur in hun serum cholesterolesters en een hoog palmitinezuurgehalte dat niet overeenkomt met de relatief lage

palmitinezuur inname uit hun voeding. Beide vetzuren komen ongetwijfeld voort uit een hoge *de novo* vetzuursynthese activiteit vanwege de geconsumeerde CHO. De inwoners van Kitava vertonen echter geen symptomen van het metabool syndroom of de vele typische Westerse ziektes die hieruit voortkomen. Mogelijk worden de ongunstige effecten van de *de novo* vetzuursynthese zoals die optreden in Westerse samenlevingen (figuur 5) in traditioneel levende bevolkingen gecompenseerd, waarbij hun lage BMI, hun lage consumptie van linolzuur, hun hoge consumptie van vis en hun eveneens goede fysieke conditie een belangrijke rol spelen (187-194).

Conclusies

Er is geen bewijs voor de vermeende ongunstige effecten van het vetgehalte en het SAFA gehalte van onze voeding en evenzo niet voor de vermeende ongunstige effecten van de SAFA in melk en melkproducten. Evenzo is er geen bewijs voor de gunstige effecten van de vervanging van SAFA door ω 6PUFA en om daarbij een consumptie te realiseren van 5-10 en% linolzuur, zoals aanbevolen door de AHA. De huidige overdreven aandacht voor het totaal vet en de SAFA in onze voeding en de door de AHA aanbevolen therapie van 'ons cholesterol' met linolzuur onttrekt de aandacht aan belangrijke en op eenvoudiger wijze te vermijden risicofactoren voor obesitas, diabetes mellitus type 2, CVD en de vele andere Westerse ziektes die gelinked zijn aan het metabool syndroom. Meer aandacht is op zijn plaats voor de onvoldoende consumptie van vis, groente en fruit, en ons gebrek aan beweging. Inzake het laatstgenoemde onderschrijven we de aanbevelingen van de Gezondheidsraad volledig.

Voor wat betreft de vermeende gevaren van ons voedings SAFA blijken we te maken te hebben met complexe interacties tussen talrijke ongunstige leefstijlfactoren, waaronder de interactie tussen SAFA en (snelle) CHO en de consumptie van SAFA met onvoldoende vezels. Om te voorkómen dat SAFA in ons lichaam accumuleren ligt het voor de hand om de geadviseerde consumptie van 40-70 en% CHO naar de benedengrens van deze range bij te stellen en scherpe grenzen te stellen aan de consumptie van 'snelle CHO'. Het is dus niet nodig om naar vervangingen van de SAFA in onze voeding te zoeken (95). De voedingsfabrikanten worden momenteel op gigantische kosten gejaagd zonder dat hier een deugdelijk wetenschappelijk bewijs aan ten grondslag ligt. Een verminderde consumptie van CHO en vooral van de 'lege calorïën' die we halen uit (toegevoegde) mono- en disacchariden kan energetisch worden opgevangen door een hogere inname van groente en fruit, alsmede van vlees en vooral vis. Het gebruik van een olie met een hogere ω 3/ ω 6 verhouding en een hoog oliezuurgehalte, zoals olijfolie en canola olie (vooral in de USA), is te prefereren boven de alom verkrijgbare zonnebloemolie, waarmee we in het laboratorium proefdieren ω 3-deficiënt maken. Deze vervangingen in onze voeding samen met de beperking van zout leiden tot een hogere inname van micronutriënten, eiwit, oplosbare vezels en alfa-linoleenzuur, een la-

gere GL, een lagere linolzuuriname, een gunstigere Na/K/Mg verhouding, en een gunstiger zuur-base evenwicht. Laatstgenoemde leidt onder andere tot een lager verlies van calcium via de urine en het hogere eiwitgehalte heeft als gunstige bijkomstigheid dat het hongergevoel wordt onderdrukt (44).

De bovengenoemde veranderingen in onze voedings-samenstelling komen geenszins als een verrassing, want hiermee komen we dicht bij hetgeen we als jager-verzamelaars hebben gegeten in de Paleolithische tijd (tabel 1). In deze voeding komen de nutriënten voor in een biologisch en evolutionair plausibele samenhang. De gereconstrueerde samenstelling van de voeding van onze Paleolithische voorouders (44) kan dan ook als uitgangspunt dienen voor verder onderzoek. Zulk onderzoek kan in de plaats komen van de huidige RCTs met aparte nutriënten, die vanwege de suggestie van Evidence Based Nutrition maar al te graag worden opgenomen in high-impact tijdschriften. De eerste resultaten met een 'Paleovoeding' zijn ronduit positief (195). We concluderen dat vanuit verschillende disciplines meer onderzoek nodig is naar de samenstelling van de voeding waarop we zijn geworden wat we waren, maar wat we in de huidige Westerse samenleving niet meer zijn.

Summary

Muskiet FAJ, Muskiet MHA, Kuipers RS. Failure of the saturated fat hypothesis of cardiovascular diseases. Ned Tijdschr Klin Chem Geneesk 2012; 37: 192-211

Fat and notably saturated fatty acids (SAFA) have a poor name. The Dutch Health Council recommends: SAFA intake as low as possible [<10 energy% (en%)] and 40-70 en% carbohydrates (CHO). The AHA recommends 5-10 en% polyunsaturated fatty acids (PUFA) of the omega-6 series (i.e. linoleic acid). The general public lived up to these recommendations to a large extent.

The SAFA, CHO and linoleic acid recommendations contrast with the dietary composition of our ancestors in the Paleolithic era, with whom we differ little in a genetic sense. It was recently shown that replacing SAFA with CHO is associated with *higher* cardiovascular disease (CVD) risk, notably because of replacement with CHO with a high glycemic index (GI). Replacing SAFA with PUFA was associated with lower CVD risk. However, reanalysis of the AHA recommendation showed a borderline insignificant *higher* mortality risk with linoleic acid replacement. Insufficient consumption of fish, vegetables and fruits causes an estimated 10 times higher CVD risk than consumption of too much SAFA. Recent meta-analyses showed that SAFA, milk and milk products are not associated with CVD risk.

The current connection between SAFA and CVD risk is based on an association with LDL- and HDL-cholesterol. Atherogenic dyslipidemia is increasingly regarded as secondary to chronic systemic low grade inflammation, reflected by CRP. SAFA cause inflammation by interaction with our immune system. This interaction is facilitated by consumption of CHO and notably its conversion to fat. Promoting factors are a high CHO intake, CHO with high GI, fructose, alcohol and impaired insulin sensitivity. Fish oil fatty acids inhibit *de novo* fatty acid synthesis and promote fatty acid oxidation, while linoleic acid inhibits the synthesis of these fatty acids and their incorporation.

There is no valid evidence for the adverse effects of fat and SAFA *per se*. Accumulation of SAFA should be prevented. The recommended 40-70 en% CHO should be reconsidered and the consumption of CHO with high GI and fructose should be

limited. The recommended 5-10 en% linoleic acid also needs reconsideration. The exaggerated attention for fat and SAFA distracts from more important avoidable risk factors for the many typically Western diseases that are linked with the metabolic syndrome. A lifestyle that causes chronic systemic low grade inflammation should be avoided.

References

- Kuipers RS, de Graaf DJ, Luxwolda MF, Muskiet MH, van Dijk-Brouwer DA, Muskiet FA. Saturated fat, carbohydrates and cardiovascular disease. *Neth J Med* 2011; 69: 372-8.
- Keys A. Atherosclerosis: a problem in newer public health. *J Mt Sinai Hosp N Y* 1953; 20; 1: 18-39.
- Feinman RD, Fine EJ. „A calorie is a calorie“ violates the second law of thermodynamics. *Nutr J* 2004; 3:9.
- Ramsden CE, Faurot KR, Carrera-Bastos P, Cordain L, De LM, Sperling LS. Dietary fat quality and coronary heart disease prevention: a unified theory based on evolutionary, historical, global, and modern perspectives. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009; 11: 289-301.
- Voedingscentrum website. 6 tips tegen vet. <http://www.voedingscentrum.nl/nl/voedingscentrum/nieuws/6-tips-tegen-vet.aspx>; last entered 15-12-2010. 2010.
- Voedingscentrum website. Vetwijzer. Let op verborgen vet. <http://webshop.voedingscentrum.nl/webshop/showfile.aspx?pdf=107.pdf&filetype=filePath>; last entered 15-12-2010.
- Hulshof KFAM, Ocké MC, van Buurma-Rethans EJM, Brants HAM, Drijvers JJMM, and ter Doest D. Resultaten van Voedselconsumptiepeiling 2003. RIVM rapport 350030002/2004. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/350030002.pdf>. 2010.
- Rioux V, Legrand P. Saturated fatty acids: simple molecular structures with complex cellular functions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 752-8.
- Cunnane SC, Ryan MA, Lin YH, Lim SY, Salem N, Jr. Suckling rats actively recycle carbon from alpha-linolenate into newly synthesized lipids even during extreme dietary deficiency of n-3 polyunsaturates. *Pediatr Res* 2006; 59: 107-10.
- Insull W, Jr., Hirsch J, James T, Ahrens Eh, Jr. The fatty acids of human milk. II. Alterations produced by manipulation of caloric balance and exchange of dietary fats 4. *J Clin Invest* 1959; 38: 443-50.
- Kuipers RS, Smit EN, van der Meulen J, Dijk-Brouwer DAJ, Boersma ER, Muskiet FA. Milk in the island of Chole (Tanzania) is high in lauric, myristic, arachidonic and docosahexaenoic acids, and low in linoleic acid reconstructed diet of infants born to our ancestors living in tropical coastal regions. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007; 76: 221-33.
- Hamosh M, Bitman J, Wood L, Hamosh P, Mehta NR. Lipids in milk and the first steps in their digestion. *Pediatrics* 1985; 75: 146-50.
- Sun CQ, O'Connor CJ, Robertson AM. The antimicrobial properties of milkfat after partial hydrolysis by calf pre-gastric lipase. *Chem Biol Interact* 2002; 140: 185-98.
- Sun CQ, O'Connor CJ, MacGibbon AK, Robertson AM. The products from lipase-catalysed hydrolysis of bovine milkfat kill *Helicobacter pylori* in vitro. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 49: 235-42.
- Sun CQ, O'Connor CJ, Robertson AM. Antibacterial actions of fatty acids and monoglycerides against *Helicobacter pylori*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 36: 9-17.
- Batovska DI, Todorova IT, Tsvetkova IV, Najdenski HM. Antibacterial study of the medium chain fatty acids and their 1-monoglycerides: individual effects and synergistic relationships. *Pol J Microbiol* 2009; 58: 43-7.
- Martin DD, Beauchamp E, Berthiaume LG. Post-translational myristoylation: Fat matters in cellular life and death. *Biochimie* 2011; 93: 18-31.
- Legrand P, Rioux V. The complex and important cellular and metabolic functions of saturated fatty acids. *Lipids* 2010; 45: 941-6.
- Gotto AM, Jr., Grundy SM. Lowering LDL cholesterol: questions from recent meta-analyses and subset analyses of clinical trial Data Issues from the Interdisciplinary Council on Reducing the Risk for Coronary Heart Disease, ninth Council meeting. *Circulation* 1999; 99: E1-E7.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
- Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991; 325: 373-81.
- CBO 2006. Cardiovasculaire risicomanagement 2006. <http://www.cbo.nl/Downloads/217/rlevrm2006.pdf>. 2010.
- Burgers JS, Simoons ML, Hoes AW, Stehouwer CD, Stalman WA. [Guideline 'Cardiovascular Risk Management']. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151: 1068-74.
- DRI USA 2005. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids / Panel on Macronutrients, Panel on the Definition of Dietary Fiber, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board. Institute of Medicine (U.S.). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. The National Academies Press. Washington, DC 20001, 2005. <http://www.nal.usda.gov/fnic/DRI//DRIEnergy/energyfullreport.pdf>. 2010.
- Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1146-55.
- Micha R, Mozaffarian D. Saturated fat and cardiometabolic risk factors, coronary heart disease, stroke, and diabetes: a fresh look at the evidence. *Lipids* 2010; 45: 893-905.
- Brouwer IA, Wanders AJ, Katan MB. Effect of animal and industrial trans fatty acids on HDL and LDL cholesterol levels in humans--a quantitative review. *PLoS ONE* 2010; 5: e9434.
- Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63 Suppl 2: S5-21.
- Jakobsen MU, Overvad K, Dyerberg J, Heitmann BL. Intake of ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 173-82.
- GISSI-Prevenzione trial. 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: 447-55.
- Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-8.
- Lee JH, O'Keefe JH, Lavie CJ, Marchioli R, Harris WS. Omega-3 fatty acids for cardioprotection. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 324-32.
- Calder PC, Yaqoob P. Omega-3 (n-3) fatty acids, cardiovascular disease and stability of atherosclerotic plaques. *Cell Mol Biol (Noisy -le-grand)* 2010; 56: 28-37.
- Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 363: 2015-26.

35. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006; 189: 19-30.
36. Eslick GD, Howe PR, Smith C, Priest R, Bensoussan A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2009; 136: 4-16.
37. Mozaffarian D. Fish and n-3 fatty acids for the prevention of fatal coronary heart disease and sudden cardiac death. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1991S-6S.
38. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 502-9.
39. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr* 2005; 25: 391-406.
40. Katan MB. Regulation of trans fats: the gap, the Polder, and McDonald's French fries. *Atheroscler Suppl* 2006; 7: 63-6.
41. Gezondheidsraad 2006. Richtlijnen goede voeding 2006 - hoofddocument. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatie nr 2006/21. <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/2006@21N.pdf>. 2010.
42. Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E et al. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009; 119: 902-7.
43. Muskiet FAJ. Evolutionaire geneeskunde. U bent wat u eet, maar u moet weer worden wat u at. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2005; 163-84 <http://www.nvkc.nl/publicaties/documents/2005-3-p163-184.pdf>.
44. Kuipers RS, Luxwolda MF, Dijk-Brouwer DA et al. Estimated macronutrient and fatty acid intakes from an East African Paleolithic diet. *Br J Nutr* 2010; 104: 1666-87.
45. Gezondheidsraad 2006. Richtlijnen goede voeding 2006 - achtergronddocument. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatie nr A06/08. <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/2006@A06083.pdf>. 2010.
46. Strohle A, Hahn A. Diets of modern hunter-gatherers vary substantially in their carbohydrate content depending on ecoenvironments: results from an ethnographic analysis. *Nutr Res* 2011; 31: 429-35.
47. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 341-54.
48. Konner M, Eaton SB. Paleolithic nutrition: twenty-five years later. *Nutr Clin Pract* 2010; 25: 594-602.
49. RIVM 2004. Ons eten gemeten Gezonde voeding en veilig voedsel in Nederland. RIVM-rapportnummer: 270555007. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/270555007.pdf>. 2010.
50. Brouwer DA, van BJ, Ferwerda H et al. Rat adipose tissue rapidly accumulates and slowly releases an orally-administered high vitamin D dose. *Br J Nutr* 1998; 79: 527-32.
51. Hite AH, Feinman RD, Guzman GE, Satin M, Schoenfeld PA, Wood RJ. In the face of contradictory evidence: report of the Dietary Guidelines for Americans Committee. *Nutrition* 2010; 26: 915-24.
52. RIVM Nationaal Kompas Volksgezondheid. Trends overgewicht en obesitas in Nederland; <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheidsdeterminanten/persoonsgebonden/lichaamsgewicht/trend/> entered 18-12-2010. 2010.
53. RIVM Nationaal Kompas. Trends in de diabetes mellitus in Nederland. <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/endocriene-voedings-en-stofwisselingsziekten-en-immuniteitsstoornissen/diabetes-mellitus/trend/> entered 18-12-2010. 2010.
54. Blasbalg TL, Hibbeln JR, Ramsden CE, Majchrzak SF, Rawlings RR. Changes in consumption of omega-3 and omega-6 fatty acids in the United States during the 20th century. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 950-62.
55. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1425-32.
56. Jakobsen MU, Dethlefsen C, Joensen AM et al. Intake of carbohydrates compared with intake of saturated fatty acids and risk of myocardial infarction: importance of the glycemic index. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1764-8.
57. Barclay AW, Petocz P, Millan-Price J et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies 1. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 627-37.
58. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA* 2002; 287: 2414-23.
59. Last AR, Wilson SA. Low-carbohydrate diets. *Am Fam Physician* 2006; 73: 1942-8.
60. Bell SJ, Sears B. Low-glycemic-load diets: impact on obesity and chronic diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2003; 43: 357-77.
61. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010; 7: e1000252.
62. Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak SF, Davis JM. n-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2010; 104: 1586-600.
63. Calder PC. The American Heart Association advisory on n-6 fatty acids: evidence based or biased evidence? *Br J Nutr* 2010; 104: 1575-6.
64. Kris-Etherton P, Fleming J, Harris WS. The debate about n-6 polyunsaturated fatty acid recommendations for cardiovascular health. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 201-4.
65. Katan MB, Brouwer IA, Clarke R, Geleijnse JM, Mensink RP. Saturated fat and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 459-60.
66. Guesnet P, Lallemand SM, Alessandri JM, Jouin M, Cunnane SC. alpha-Linolenate reduces the dietary requirement for linoleate in the growing rat. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011; 85: 353-60.
67. Holman RT. The slow discovery of the importance of omega 3 essential fatty acids in human health. *J Nutr* 1998; 128: 427S-33S.
68. Liou AY, Innis SM. Dietary linoleic acid has no effect on arachidonic acid, but increases n-6 eicosadienoic acid, and lowers dihomo-gamma-linolenic and eicosapentaenoic acid in plasma of adult men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 80: 201-6.
69. Liou YA, King DJ, Zibrik D, Innis SM. Decreasing linoleic acid with constant alpha-linolenic acid in dietary fats increases (n-3) eicosapentaenoic acid in plasma phospholipids in healthy men. *J Nutr* 2007; 137: 945-52.
70. Gibson RA, Makrides M. Letter to the editor. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011; 85: 403-4.
71. Cunnane SC, Guesnet P. Linoleic acid recommendations--A house of cards. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011; 85: 399-402.
72. Hibbeln JR, Nieminen LR, Blasbalg TL, Riggs JA, Lands WE. Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1483S-93S.
73. Calder PC, Deckelbaum RJ. Harmful, harmless or helpful? The n-6 fatty acid debate goes on. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14: 113-4.
74. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; 233: 674-88.
75. Fritsche KL. Too much linoleic acid promotes inflammation--doesn't it? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008; 79: 173-5.

76. Nelson GJ, Schmidt PC, Bartolini G et al. The effect of dietary arachidonic acid on plasma lipoprotein distributions, apoproteins, blood lipid levels, and tissue fatty acid composition in humans. *Lipids* 1997; 32: 427-33.
77. Rett BS, Whelan J. Increasing dietary linoleic acid does not increase tissue arachidonic acid content in adults consuming Western-type diets: a systematic review. *Nutr Metab (Lond)* 2011; 8: 36.
78. Ravnskov U. A hypothesis out-of-date. the diet-heart idea. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 1057-63.
79. Ravnskov U. The fallacies of the lipid hypothesis. *Scand Cardiovasc J* 2008; 42: 236-9.
80. Weinberg SL. The diet-heart hypothesis: a critique. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 731-3.
81. Lands B. A critique of paradoxes in current advice on dietary lipids. *Prog Lipid Res* 2008; 47: 77-106.
82. Ravnskov U. Cholesterol was healthy in the end. *World Rev Nutr Diet* 2009; 100: 90-109.
83. O'Keefe JH, Jr., Cordain L, Jones PG, Abuissa H. Coronary artery disease prognosis and C-reactive protein levels improve in proportion to percent lowering of low-density lipoprotein. *Am J Cardiol* 2006; 98: 135-9.
84. Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis* 2009; 203: 325-30.
85. Jain MK, Ridker PM. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 977-87.
86. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
87. Ridker PM. Statin therapy for low-LDL, high-hsCRP patients: from JUPITER to CORONA. *Clin Chem* 2010; 56: 505-7.
88. Jonathan E, Derrick B, Emma L et al. C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20,536 patients in the Heart Protection Study. *Lancet* 2011; 377: 469-76.
89. Ridker PM, Koenig W, Kastelein JJ. C-reactive protein in the Heart Protection Study. *Lancet* 2011; 377: 1918-9.
90. Despres JP. CRP: star trekking the galaxy of risk markers. *Lancet* 2011; 377: 441-2.
91. Muskiet FA. De evolutionaire achtergrond, oorzaak en consequenties van chronische systemische lage graad ontsteking; betekenis voor de klinische chemie. *Ned Tijdschr Klin Chem Laboratoriumgeneesk* 2011; 36: 199-214 <http://www.nvkc.nl/publicaties/documents/ronische-systemischelagegraadontstekingMuskietNTKC2011.pdf>.
92. Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 923-34.
93. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fatty acids and risk of coronary heart disease: modulation by replacement nutrients. *Curr Atheroscler Rep* 2010; 12: 384-90.
94. Centraal Bureau voor de Statistiek 2009. Sterfte en Doodsoorzaken. <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/bevolking/cijfers/default.htm>. 2010.
95. Schickenberg B, van AP, Brug J, Verkaik-Kloosterman J, Ocke MC, de Vries NK. Replacing foods high in saturated fat by low-saturated fat alternatives: a computer simulation of the potential effects on reduction of saturated fat consumption. *Br J Nutr* 2009; 102: 478-83.
96. Mann GV, Shaffer RD, ANDERSON RS, Sandstead HH. Cardiovascular disease in the Masai. *J Atheroscler Res* 1964; 4: 289-312.
97. Mann GV, Shaffer RD, Rich A. Physical fitness and immunity to heart-disease in Masai. *Lancet* 1965; 2: 1308-10.
98. Mann GV, Spoerry A, Gray M, Jarashow D. Atherosclerosis in the Masai. *Am J Epidemiol* 1972; 95: 26-37.
99. Stanhope JM, Sampson VM, Prior IA. The Tokelau Island Migrant Study: serum lipid concentration in two environments. *J Chronic Dis* 1981; 34: 45-55.
100. Vliet, A. L., van den Hof, S., Ocke, M. C., Vossenaar, M., Seidell, J. C., Otten, F., and van Veldhuizen, H. Risicofactoren En GezondheidsEvaluatie Nederlandse Bevolking, een Onderzoek Op GGD'en (Regenboogproject) Jaarverslag 2001; RIVM Rapport 260854004/2003, <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/260854004.pdf>. 2010.
101. Mente A, de KL, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009; 169: 659-69.
102. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 535-46.
103. German JB, Gibson RA, Krauss RM et al. A reappraisal of the impact of dairy foods and milk fat on cardiovascular disease risk. *Eur J Nutr* 2009; 48: 191-203.
104. Soedamah-Muthu SS, Ding EL, Al-Delaimy WK et al. Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 158-71.
105. Kris-Etherton PM, Grieger JA, Hilpert KF, West SG. Milk products, dietary patterns and blood pressure management. *J Am Coll Nutr* 2009; 28 Suppl 1: 103S-19S.
106. German JB, Dillard CJ. Saturated fats: a perspective from lactation and milk composition. *Lipids* 2010; 45: 915-23.
107. Smit EN, Martini IA, Mulder H, Boersma ER, Muskiet FA. Estimated biological variation of the mature human milk fatty acid composition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 66: 549-55.
108. Milligan LA, Rapoport SI, Cranfield MR et al. Fatty acid composition of wild anthropoid primate milks. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2008; 149: 74-82.
109. Mursu J, Robien K, Harnack LJ, Park K, Jacobs DR, Jr. Dietary supplements and mortality rate in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1625-33.
110. Flowers MT, Ntambi JM. Stearoyl-CoA desaturase and its relation to high-carbohydrate diets and obesity. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1791: 85-91.
111. Hudgins LC, Hellerstein MK, Seidman CE, Neese RA, Tremaroli JD, HIRSCH J. Relationship between carbohydrate-induced hypertriglyceridemia and fatty acid synthesis in lean and obese subjects. *J Lipid Res* 2000; 41: 595-604.
112. Schwarz JM, Linfoot P, Dare D, Aghajanian K. Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 43-50.
113. Hudgins LC, Baday A, Hellerstein MK et al. The effect of dietary carbohydrate on genes for fatty acid synthase and inflammatory cytokines in adipose tissues from lean and obese subjects. *J Nutr Biochem* 2008; 19: 237-45.
114. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: recent results and their potential implications. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1190: 15-24.
115. Lustig RH. Fructose: metabolic, hedonic, and societal parallels with ethanol. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 1307-21.
116. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009; 119: 1322-34.
117. Bray GA. Fructose: should we worry? *Int J Obes (Lond)* 2008; 32 Suppl 7: S127-S131.
118. Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, De MS, Yki-Jarvinen H, Svegliati-Baroni G. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis* 2010; 42: 320-30.
119. York LW, Puthalapattu S, Wu GY. Nonalcoholic fatty liver disease and low-carbohydrate diets. *Annu Rev Nutr* 2009; 29: 365-79.

120. Nseir W, Nassar F, Assy N. Soft drinks consumption and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2579-88.
121. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-95.
122. Leclercq IA, Horsmans Y. Nonalcoholic fatty liver disease: the potential role of nutritional management. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 766-73.
123. van der Zijl NJ, Muskiet MH, Tushuizen ME et al. C-reactive protein mediates the association of liver fat and carotid intima media thickness in men with the metabolic syndrome and/or uncomplicated type 2 diabetes. *Diab Met Syndr Clin Res Rev* 2010; 4: 160-4.
124. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005; 115: 1343-51.
125. Browning JD, Baker JA, Rogers T, Davis J, Satapati S, Burgess SC. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 1048-52.
126. Krauss RM, Blanche PJ, Rawlings RS, Fernstrom HS, Williams PT. Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1025-31.
127. Solga S, Alkhuraishe AR, Clark JM et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1578-83.
128. Buyken AE, Mitchell P, Ceriello A, Brand-Miller J. Optimal dietary approaches for prevention of type 2 diabetes: a life-course perspective. *Diabetologia* 2010; 53: 406-18.
129. Simon JA, Fong J, Bernert JT, Jr. Serum fatty acids and blood pressure. *Hypertension* 1996; 27: 303-7.
130. Petersson H, Basu S, Cederholm T, Riserus U. Serum fatty acid composition and indices of stearoyl-CoA desaturase activity are associated with systemic inflammation: longitudinal analyses in middle-aged men. *Br J Nutr* 2008; 99: 1186-9.
131. Iggman D, Arnlov J, Vessby B, Cederholm T, Sjogren P, Riserus U. Adipose tissue fatty acids and insulin sensitivity in elderly men. *Diabetologia* 2010; 53: 850-7.
132. Gong J, Campos H, McGarvey S, Wu Z, Goldberg R, Baylin A. Adipose tissue palmitoleic acid and obesity in humans: does it behave as a lipokine? *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 186-91.
133. Mozaffarian D, Cao H, King IB et al. Circulating palmitoleic acid and risk of metabolic abnormalities and new-onset diabetes. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1350-8.
134. Lemaitre RN, King IB, Sotoodehnia N et al. Endogenous red blood cell membrane fatty acids and sudden cardiac arrest. *Metabolism* 2010; 59: 1029-34.
135. Jump DB. N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 242-7.
136. Glimcher LH, Lee AH. From sugar to fat: How the transcription factor XBP1 regulates hepatic lipogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173 Suppl 1: E2-E9.
137. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; 114: 147-52.
138. Forsythe CE, Phinney SD, Fernandez ML et al. Comparison of low fat and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation. *Lipids* 2008; 43: 65-77.
139. Forsythe CE, Phinney SD, Feinman RD et al. Limited effect of dietary saturated fat on plasma saturated fat in the context of a low carbohydrate diet. *Lipids* 2010; 45: 947-62.
140. Volek JS, Fernandez ML, Feinman RD, Phinney SD. Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Prog Lipid Res* 2008; 47: 307-18.
141. Volek JS, Ballard KD, Silvestre R et al. Effects of dietary carbohydrate restriction versus low-fat diet on flow-mediated dilation. *Metabolism* 2009; 58: 1769-77.
142. Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE et al. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids* 2009; 44: 297-309.
143. Wendel M, Paul R, Heller AR. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects. *Intensive Care Med* 2007; 33: 25-35.
144. Lee JY, Zhao L, Hwang DH. Modulation of pattern recognition receptor-mediated inflammation and risk of chronic diseases by dietary fatty acids. *Nutr Rev* 2010; 68: 38-61.
145. Margioris AN. Fatty acids and postprandial inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 129-37.
146. Raetz CR, Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annu Rev Biochem* 2002; 71: 635-700.
147. Raetz CR, Garrett TA, Reynolds CM et al. Kdo2-Lipid A of *Escherichia coli*, a defined endotoxin that activates macrophages via TLR-4. *J Lipid Res* 2006; 47: 1097-111.
148. Raetz CR, Reynolds CM, Trent MS, Bishop RE. Lipid A modification systems in gram-negative bacteria. *Annu Rev Biochem* 2007; 76: 295-329.
149. Lee JY, Sohn KH, Rhee SH, Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. *J Biol Chem* 2001; 276: 16683-9.
150. Weatherill AR, Lee JY, Zhao L, Lemay DG, Youn HS, Hwang DH. Saturated and polyunsaturated fatty acids reciprocally modulate dendritic cell functions mediated through TLR4. *J Immunol* 2005; 174: 5390-7.
151. Lee JY, Zhao L, Youn HS et al. Saturated fatty acid activates but polyunsaturated fatty acid inhibits Toll-like receptor 2 dimerized with Toll-like receptor 6 or 1. *J Biol Chem* 2004; 279: 16971-9.
152. Lee JY, Ye J, Gao Z et al. Reciprocal modulation of Toll-like receptor-4 signaling pathways involving MyD88 and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT by saturated and polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem* 2003; 278: 37041-51.
153. Zhao L, Kwon MJ, Huang S et al. Differential modulation of Nods signaling pathways by fatty acids in human colonic epithelial HCT116 cells. *J Biol Chem* 2007; 282: 11618-28.
154. Wong SW, Kwon MJ, Choi AM, Kim HP, Nakahira K, Hwang DH. Fatty acids modulate Toll-like receptor 4 activation through regulation of receptor dimerization and recruitment into lipid rafts in a reactive oxygen species-dependent manner. *J Biol Chem* 2009; 284: 27384-92.
155. Schaeffler A, Gross P, Buettner R et al. Fatty acid-induced induction of Toll-like receptor-4/nuclear factor-kappaB pathway in adipocytes links nutritional signalling with innate immunity. *Immunology* 2009; 126: 233-45.
156. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1785-8.
157. Funaki M. Saturated fatty acids and insulin resistance. *J Med Invest* 2009; 56: 88-92.
158. van Dijk SJ, Feskens EJ, Bos MB et al. A saturated fatty acid-rich diet induces an obesity-linked proinflammatory gene expression profile in adipose tissue of subjects at risk of metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 1656-64.
159. Haversen L, Danielsson KN, Fogelstrand L, Wiklund O. Induction of proinflammatory cytokines by long-chain saturated fatty acids in human macrophages. *Atherosclerosis* 2009; 202: 382-93.
160. Schwartz EA, Zhang WY, Karnik SK et al. Nutrient modification of the innate immune response: a novel mechanism by which saturated fatty acids greatly amplify monocyte inflammation. *Arterioscler Thromb Biol* 2010; 30: 802-8.
161. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 2004; 45: 1169-96.

162. Derosa G, Ferrari I, D'Angelo A et al. Oral fat load effects on inflammation and endothelial stress markers in healthy subjects. *Heart Vessels* 2009; 24: 204-10.
163. Derosa G, Ferrari I, D'Angelo A et al. Effects of a standardized oral fat load on vascular remodelling markers in healthy subjects. *Microvasc Res* 2010; 80: 110-5.
164. Ghanim H, Abuaysheh S, Sia CL et al. Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of Toll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells after a high-fat, high-carbohydrate meal: implications for insulin resistance. *Diabetes Care* 2009; 32: 2281-7.
165. Deopurkar R, Ghanim H, Friedman J et al. Differential effects of cream, glucose, and orange juice on inflammation, endotoxin, and the expression of Toll-like receptor-4 and suppressor of cytokine signaling-3. *Diabetes Care* 2010; 33: 991-7.
166. Ghoshal S, Witta J, Zhong J, de VW, Eckhardt E. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res* 2009; 50: 90-7.
167. de Filippo C., Cavalieri D, Di PM et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 14691-6.
168. Straub RH, Cutolo M, Buttgerit F, Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med* 2010; 267: 543-60.
169. Straub RH. Concepts of evolutionary medicine and energy regulation contribute to the etiology of systemic chronic inflammatory diseases. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 1-5.
170. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000; 356: 930-3.
171. Ravnskov U. High cholesterol may protect against infections and atherosclerosis. *QJM* 2003; 96: 927-34.
172. Murch O, Collin M, Hinds CJ, Thiernemann C. Lipoproteins in inflammation and sepsis. I. Basic science. *Intensive Care Med* 2007; 33: 13-24.
173. Netea MG, Demacker PN, Kullberg BJ et al. Low-density lipoprotein receptor-deficient mice are protected against lethal endotoxemia and severe gram-negative infections. *J Clin Invest* 1996; 97: 1366-72.
174. van Leeuwen HJ, van Beek AP, Linga-Thie GM, Van Strijp JA, Verhoef J, van Kessel KP. The role of high density lipoprotein in sepsis. *Neth J Med* 2001; 59: 102-10.
175. De Vries M. [The Montignac method: scientific foundation debatable]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 1043.
176. Wolfhagen FH, Wolfhagen-van Dongen HM. [The method of Montignac: scientific foundation debatable]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 1043-4.
177. Hoes MJ. [The method of Montignac: scientific foundation debatable]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 1044.
178. Huber MA, De LH. [The method of Montignac: scientific foundation debatable]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 1044-5.
179. Schoppert GJ, van der ST. [The Montignac methods: scientific foundation questionable]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 1628.
180. van der Pant KA, Holleman F, Hoekstra JB. [The Montignac method: scientific foundation debatable]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 238-42.
181. Galland L. Diet and inflammation. *Nutr Clin Pract* 2010; 25: 634-40.
182. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res* 2008; 25: 2097-116.
183. Egger G, Dixon J. Inflammatory effects of nutritional stimuli: further support for the need for a big picture approach to tackling obesity and chronic disease. *Obes Rev* 2010; 11: 137-49.
184. Egger G, Dixon J. Non-nutrient causes of low-grade, systemic inflammation: support for a 'canary in the mine-shaft' view of obesity in chronic disease. *Obes Rev* 2011; 12: 339-45.
185. Egger G, Dixon J. Obesity and chronic disease: always offender or often just accomplice? *Br J Nutr* 2009; 102: 1238-42.
186. Lindeberg S, Nilsson-Ehle P, Vessby B. Lipoprotein composition and serum cholesterol ester fatty acids in non-westernized Melanesians. *Lipids* 1996; 31: 153-8.
187. Lindeberg S, Lundh B. Apparent absence of stroke and ischaemic heart disease in a traditional Melanesian island: a clinical study in Kitava. *J Intern Med* 1993; 233: 269-75.
188. Srikumar TS, Kallgard A, Lindeberg S, Ockerman PA, Akesson B. Trace element concentrations in hair of subjects from two South Pacific Islands, Atafu (Tokelau) and Kitava (Papua New Guinea). *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1994; 8: 21-6.
189. Lindeberg S, Nilsson-Ehle P, Terent A, Vessby B, Schersten B. Cardiovascular risk factors in a Melanesian population apparently free from stroke and ischaemic heart disease: the Kitava study. *J Intern Med* 1994; 236: 331-40.
190. Lindeberg S, Berntorp E, Carlsson R, Eliasson M, Marckmann P. Haemostatic variables in Pacific Islanders apparently free from stroke and ischaemic heart disease--the Kitava Study. *Thromb Haemost* 1997; 77: 94-8.
191. Lindeberg S, Berntorp E, Nilsson-Ehle P, Terent A, Vessby B. Age relations of cardiovascular risk factors in a traditional Melanesian society: the Kitava Study. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 845-52.
192. Lindeberg S, Eliasson M, Lindahl B, Ahren B. Low serum insulin in traditional Pacific Islanders--the Kitava Study. *Metabolism* 1999; 48: 1216-9.
193. Lindeberg S, Soderberg S, Ahren B, Olsson T. Large differences in serum leptin levels between nonwesternized and westernized populations: the Kitava study. *J Intern Med* 2001; 249: 553-8.
194. Lindeberg S, Ahren B, Nilsson A, Cordain L, Nilsson-Ehle P, Vessby B. Determinants of serum triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol in traditional Trobriand Islanders: the Kitava Study. *Scand J Clin Lab Invest* 2003; 63: 175-80.
195. Frassetto LA, Schloetter M, Mietus-Synder M, Morris RC, Jr., Sebastian A. Metabolic and physiologic improvements from consuming a paleolithic, hunter-gatherer type diet. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 947-55.
196. Thijssen, M. A and Mensink, R. P. Effecten van vetzuren in de voeding op de totaal-, LDL- en HDL-cholesterol-concentraties. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2005 30, 199-203.
197. Muskiet, F. A. Pathophysiology and evolutionary aspects of dietary fats and long chain polyunsaturated fatty acids across the life cycle. Fat detection, Taste, texture, and post ingestive effects (J-P. Montmayeur, J. le Coutre, eds), *Frontiers in neuroscience*, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton (USA), 2010, ISBN 978-1-4200-6775-0; pp 19-79.
198. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. 2005. Washington, D.C., The National Academies Press.
199. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M et al. Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations revision 2006. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2186-91.
200. Kruizinga, A. G., Westenbrink, S, van Bosch, L. M. C., and Jansen, M. C. J. F. TNO Kwaliteit van leven. De in-neming van omega-3 en -6 vetzuren, van vitamines A en E, bij jong volwassenen. Aanvullende berekeningen op basis van voedselconsumptiepeiling 2003. V7451. 2007.
201. Gezondheidsraad 2001. Voedingsnormen: energie, eiwitten, vetten en verteerbare koolhydraten. Den Haag, Gezondheidsraad, 2001, publicatie nr 2001/19R, IBSN 90-5549-384-8. 18-10-2001.
202. Astorg P, Arnault N, Czernichow S, Noisette N, Galan P, Hercberg S. Dietary intakes and food sources of n-6 and n-3 PUFA in French adult men and women. *Lipids* 2004; 39: 527-35.