

## De evolutionaire achtergrond, oorzaak en consequenties van chronische systemische lage graad ontsteking; betekenis voor de klinische chemie

F.A.J. MUSKIET

Beschreven wordt hoe een ongezonde leefstijl via het ontstaan van chronische systemische lage graad ontsteking leidt tot insuline resistentie, het metabool syndroom en uiteindelijk de ziektes die hiermee geassocieerd zijn, zoals diabetes mellitus type 2, hart- en vaatziekte, bepaalde vormen van kanker, neurodegeneratieve ziektes, zwangerschapscomplicaties en fertiliteitstoornissen. De gevoeligheid van *homo sapiens* voor het ontstaan van insulineresistentie is terug te voeren naar onze snelle hersengroei in de afgelopen 2,5 miljoen jaar. Ons brein staat hoog in de energetische hiërarchie. Indien het bedreigd wordt door een glucose tekort, zoals tijdens zwangerschap en infectie, reageren we met een inflammatoire reactie die insuline resistentie veroorzaakt en onder andere gevolgd wordt door een functionele reallocatie van energierijke substraten en een verandering van de serum lipoproteïne samenstelling. Gedurende inflammatie is laatstgenoemde gericht op de herdistributie van lipiden, de modulatie van de immunresponse en de actieve remming van het 'reverse cholesterol transport' voor het herstel van de schade. Sinds de landbouwrevolutie en met toenemende snelheid sinds de industriële revolutie, hebben we talrijke valse inflammatoire triggers in onze leefstijl geïntroduceerd die ons in een toestand hebben gebracht van chronische systemische lage graad inflammatie. Deze toestand leidt uiteindelijk tot bovengenoemde typisch Westerse ziektes via een evolutionair geconserveerde interactie tussen ons immuunsysteem en ons metabolisme. Grofweg kunnen de triggers worden onderverdeeld in een abnormale voedingssamenstelling, abnormale microbiële flora, onvoldoende fysieke activiteit, stress, slaapttekort en milieuverontreiniging. De huidige daling van het aantal levensjaren zonder chronische ziektes is meer te wijten aan 'nurture' dan 'nature', want minder dan 5% van onze chronische ziektes kan primair worden toegeschreven aan overerfbare genetische factoren. Het oplossen van het conflict tussen de omgeving en ons oeroude genoom is de enige effectieve manier om gezond oud te worden en hiervoor dienen we terug te keren naar de balans van de Paleolithische tijd, zoals

vertaald naar de cultuur van de 21<sup>ste</sup> eeuw. Klinisch chemici zijn bij uitstek in staat om een belangrijke rol te spelen in de toenemende belangstelling voor 'leefstijl', omdat leefstijlfactoren tenminste deels in kaart kunnen worden gebracht door de analyse van markers in bloed en urine.

*Trefwoorden: Chronische systemische lage graad ontsteking; evolutie; hersenen; encefalisatie quotiënt; immuunsysteem; metabool syndroom; glucose homeostase; insuline resistentie; cholesterol; leefstijl; pro-inflammatoire nutriënten; anti-inflammatoire nutriënten.*

Het is in de laatste jaren duidelijk geworden dat chronische systemische lage graad ontsteking aan de basis ligt van vele, zo niet alle, typisch Westerse ziektes die centreren rond het metabool syndroom. Dit is de combinatie van een te hoog lichaamsgewicht, gestoorde glucose homeostase, hypertensie en atherogene dyslipidemie (het 'dodelijke kwartet'), hetgeen een risico is voor diabetes mellitus type 2, hart- en vaatziekten, bepaalde vormen van kanker (borst, colorectaal, pancreas), neurodegeneratieve ziektes (o.a. de ziekte van Alzheimer), zwangerschapscomplicaties (zwangerschapsdiabetes, preeclampsie), fertiliteitstoornissen (polycystisch ovariumsyndroom) en andere ziektes (1). Bij systemische ontsteking ontstaat insulineresistentie en deze veroorzaakt op zijn beurt een compensatoire hyperinsulinemie, waarmee getracht wordt om de glucose homeostase in balans te houden. Onze glucose homeostase staat hoog in de hiërarchie van de energiehuishouding, maar wordt onder voortdurende inflammatoire omstandigheden uiteindelijk gecompromiteerd door glucotoxiciteit, lipotoxiciteit, of beide, waardoor beta-cel dysfunctie en uiteindelijk diabetes mellitus type 2 ontstaat (2).

Het ontstaan van insuline resistentie heeft een louter slechte naam. Het achterliggende doel van deze overlevingsstrategie ligt echter diep verankerd in onze evolutie, waarin onze hersenen sterk zijn gegroeid. Het doel van een verminderde insuline gevoeligheid is o.a. gelegen in de reallocatie van energierijke nutriënten vanwege een geactiveerd immuunsysteem (3, 4), de beteugeling van de immunresponse en het herstel van de aangerichte schade. Hierbij nemen de serum lipoproteïnen een patroon aan dat enige gelijkenis vertoont met de 'lipidemie van sepsis'. Deze gaat gepaard met wisselend gerapporteerde veranderingen in het serum cholesterol, een verhoging van de triglyceriden, een verlaging van het HDL-cholesterol en een toename van 'small dense' LDL-partikels, waarbij de

---

Laboratoriumgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)

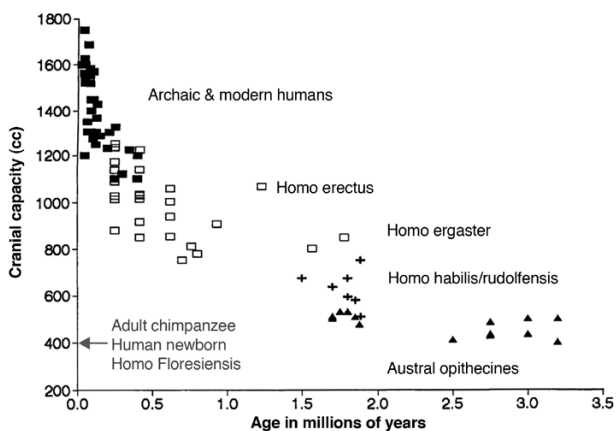
Correspondentie: Prof. Dr. Frits A.J. Muskiet, klinisch chemicus Laboratoriumgeneeskunde, Gebouw 33, 2e verdieping, Y2.131, Kamernummer 083, Interne Postcode EA61 Universiteit Medisch Centrum Groningen (UMCG) Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen  
E-mail: f.a.j.muskiet@umcg.nl

laatstgenoemde drie tezamen de trias uitmaken van de atherogene dyslipidemie die hoort bij het metabool syndroom (5-10).

Uitgaande van de groei van onze hersenen tijdens de evolutie wordt in dit artikel ingegaan op de vraag waarom *homo sapiens* zo gevoelig is voor het ontstaan van insuline resistentie. Vervolgens wordt gekeken naar het doel en de onderliggende mechanismen die leiden tot insuline resistentie en de daarbij behorende dyslipidemie. Beargumenteerd wordt dat onze huidige Westerse leefstijl de oorzaak is van vele valse inflammatoire triggers die achtereenvolgens leiden tot een toestand van chronische systemische lage graad ontsteking, insuline resistentie, het metabool syndroom en de uiteindelijke ontwikkeling van de bovengenoemde typisch Westerse welvaartsziektes. Voor het vinden van een oplossing voor het onderliggende conflict tussen onze omgeving en ons oeroude genoom wordt eveneens teruggegaan in de tijd. Met de reconstructie van onze Paleolithische voeding wordt informatie gekregen over de balans die ten grondslag lag aan het ontstaan van ons genoom. Deze balans zal niet worden begrepen via het huidige regerende paradigma van 'Evidence Based Medicine' (EBM) en 'Randomized Controlled Trials' (RCTs) met aparte nutriënten. Beargumenteerd wordt dat het inzicht in deze balans een grote potentie in zich draagt om ons op een gezonde manier oud te laten worden en dat de Klinische Chemie hierin een belangrijke rol kan spelen.

### Onze hersengroei heeft ons gevoelig gemaakt voor glucose schaarste

*Homo sapiens* heeft met de huidige chimpansee en bonobo een gemeenschappelijke voorvader die ongeveer 6 miljoen jaar geleden in Afrika heeft geleefd. Vanaf ongeveer 2,5 miljoen jaar geleden zijn onze hersenen sterk gegroeid van een volume van naar schatting 400 mL tot het huidige volume van ongeveer 1.400 mL



**Figuur 1.** De evolutie van onze hersenomvang gedurende de afgelopen 3,5 miljoen jaar. Onze hersenen zijn snel gegroeid sinds *homo erectus* (1,7-2,0 miljoen jaar geleden). De pasgeborene *homo sapiens*, de volwassen chimpansee en *homo floresiensis* (11) hebben een hersenvolume van ongeveer 400 mL. Overgenomen van Aiello et al. (12), met toestemming van The University of Chicago press.

(figuur 1). Deze groei is mogelijk geworden door het vinden van een bron van hoogwaardige voeding<sup>1</sup>, die op gemakkelijke wijze is te verteren (zie beneden) en waarin een ruime hoeveelheid nutriënten aanwezig was voor de opbouw en het onderhouden van een groter brein. De voedingskwaliteit van primaten correleert positief met het *relatieve* hersengewicht en omgekeerd met het lichaamsgewicht, hetgeen suggereert dat een grotere hersenomvang een hogere voedingskwaliteit vergt (13). De hierbij benodigde z.g. 'hersenselectieve nutriënten' omvatten o.a. jodide, selenium, vitamines A en D, en de visolievetzuren eicosapentaenzuur (EPA) en docosahexaenzuur (DHA) die we in hun combinatie in hoge gehalten aantreffen in het land-water ecosysteem. Er zijn sterke argumenten voor de hypothese dat een groot deel van onze evolutie zich heeft afgespeeld op de plaatsen waar het land en het water elkaar ontmoeten (14-17) en dat we dit ecosysteem vervolgens in een te korte tijd hebben verlaten. De hiermee gepaard gaande veranderingen in onze leefgewoontes vonden plaats vanaf de landbouwrevolutie (ongeveer 10.000 jaar geleden) en zijn in een versnelling gekomen sinds de industriële revolutie (ongeveer 100-200 jaar geleden). De veranderde leefomstandigheden veroorzaakten een conflict tussen onze huidige leefstijl (waaronder onze voeding) en ons oeroude genoom dat zich met een gemiddelde effectieve mutatiesnelheid van 0,5% per miljoen jaar nog grotendeels in de Paleolithische tijd bevindt (18, 19). Niet toevallig behoren bovengenoemde nutriënten tot de voedingscomponenten waarvan we momenteel wereldwijd de grootste tekorten hebben. Deze tekorten maskeren we door onze voeding te verrijken met jodide (in zout), en vitamines A en D (in margarines).

Onze hersenen consumeren 20-25% van ons basaalmetabolisme (13, 20). Hiermee behoren ze samen met de lever (19%), het maagdarmkanaal (15%) en de skeletmusculatuur (15%) tot de kwantitatief belangrijkste organen in ons energieverbruik (12). De hersenen van een pasgeborene verbruiken zelfs 74% van het basaalmetabolisme (13, 21). Er is geen enkele andere primate die is uitgerust met zo'n glucoseverslindend luxe orgaan als onze hersenen. Bijvoorbeeld, onze naaste verwant, de chimpansee, heeft een hersenvolume van 400 mL dat slechts 8-9% van het basaalmetabolisme consumeert. Vanwege de hoge energetische kosten van een groot brein was het noodzakelijk om diverse aanpassingen te maken in de omvang van andere organen. Binnen de landzoogdieren bestaat namelijk een lineaire relatie tussen lichaamsgewicht en basaalmetabolisme (figuur 2). Deze schijnbare

- 1 De kwaliteit van de voeding refereert naar het energetische gehalte en/of het gehalte aan nutriënten in een voeding. Een verhoging van de voedingskwaliteit wordt bereikt door de consumptie van een voeding met een andere samenstelling of door modificatie van de voeding, zoals door koken of genetische modificatie (13).
- 2 Deze schattingen stammen uit verschillende publicaties en tellen derhalve niet op tot 100%. Ze dienen te worden gezien als indicaties.

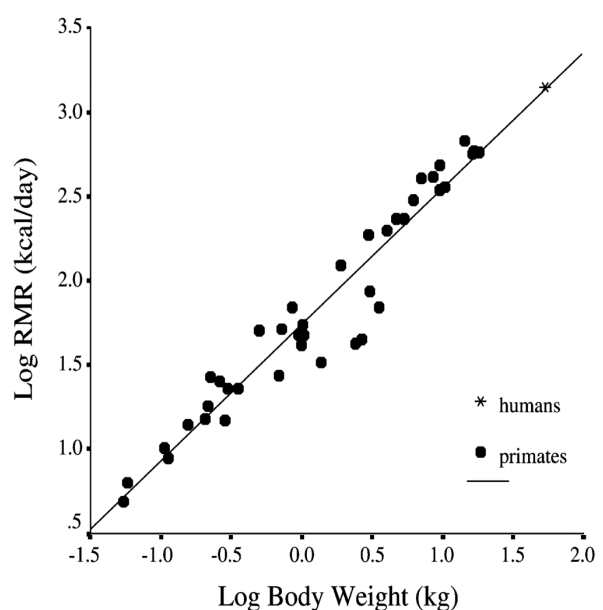
dogmatigheid voorspelt dat met de groei van onze hersenen andere organen met een hoog energieverbruik in omvang moesten afnemen, hetgeen in de evolutie bekend staat als een 'trade-off'<sup>3</sup>. Conform deze 'expensive tissue hypothesis' van Aiello en Wheeler (12) waren dat o.a. onze darmen. Waarschijnlijk ging deze uitruil echter vooraf aan, of geschiedde simultaan met, onze hersengroei en was de trigger de consumptie van een gemakkelijk verteerbare hoogwaardige voeding (20) met daarin de reeds genoemde 'brain selective nutriënts' uit het land-water ecosysteem. Onder deze 'conditions of existence' (Darwin) is een enkele mutatie in een groeiregulerend sleutelgen waarschijnlijk al voldoende om de hersenen te laten groeien. Deze gedachte komt voort uit het bestaan van genetisch-bepaalde micro- (22) en macrocefalie (23) en is als principe aangetoond voor het verschil in snavelengte van Darwin's legendarische Galapagosvinken (24-26). Vergeleken met onze naaste (vegetarische) verwanten in de wereld van de primaten hebben we een relatief lange dunne darm en een relatief korte dikke darm, hetgeen overeenkomt met de vertering van een hoogwaardige voeding (zoals vlees en vis) in de dunne darm en een mindere behoefte aan een lange dikke darm voor de vertering van de complexe koolhydraten (zoals vezels) uit een typisch vegetarische voeding (12). In tegenstelling tot onze nabije primaten, zoals de gorilla, is ons gebit en zijn de aanhechtingen van onze kaakspieren niet gespecialiseerd voor de verwerking van een taaie vegetarische voeding. Ook werd onze spiermassa aangepast, want voor ons lichaamsgewicht is de omvang van onze skeletmusculatuur gering. Vergeleken met de chimpansee zijn we bijvoorbeeld ronduit zwak. Daarentegen beschikken we over een relatief groot vetweefselcompartiment, dat kan worden gezien als een garantie voor de hoge energiebehoefte van onze hersenen.

Het energieverbruik van onze hersenen is tamelijk stabiel. In tegenstelling tot andere organen kan het energieverbruik van ons brein nagenoeg niet worden gedownreguleerd bij een negatieve energiebalans of honger (13, 20). Ook worden onze hersenen bij langdurig hongeren gespaard, terwijl andere organen zoals het lever, milt, nieren en zelfs het hart worden opgeofferd voor het opwekken van energie (27). Deze hiërarchie geldt eveneens voor de zich ontwikkelende hersenen vóór de geboorte, want ook bij intra-uteriene groeirestrictie worden deze gespaard (28, 29). Een voorbeeld is de 'thin fat baby' uit India met een geboortegewicht van 2.700 g. Ten opzichte van zijn 3.500 g tegenhanger uit de UK heeft dit kind een vergelijkbare omvang van het brein en een relatief groter vetweefselcompartiment, hetgeen ten koste is gegaan van de somatische groei, zoals de groei van de skeletspieren, nieren, lever en de pancreas (28). Onze hersenen staan hoog in de functionele hiërarchie en moeten te allen tijde worden voorzien van de noodzakelijke energie.

3 De voordelige uitruil van een eigenschap door een andere.

Behoudens hun grote omvang is er binnen de wereld van de primaten niets speciaals aan onze hersenen. Ten opzichte van andere diersoorten hebben primaten een zeer economisch ruimtebesparend brein, maar binnen de primaten correleert het hersengewicht met het aantal neuronen (31-34) en met intelligentie (35). Onze hersenen zijn eigenlijk niet meer dan een groot uitgevallen primatenbrein (31). Waarin we *wel* verschillen met andere diersoorten is de grote ratio tussen onze hersenomvang en ons lichaamsgewicht, welke ook wel het encefalisatie quotiënt (EQ) wordt genoemd (figuur 3). Binnen de primaten correleert EQ niet met intelligentie (35). Tandwalvissen (hersengewicht 9.000 g) en de Afrikaanse olifant (4.200 g) hebben veel grotere hersenen dan mensen, maar ze hebben lagere EQs (30).

Ons hoge EQ heeft grote consequenties voor onze energiehuishouding, met name ten tijde van 'glucose schaarste'. Onder normale omstandigheden werken onze hersenen nagenoeg volledig op glucose, waarvan ze per dag ongeveer 130 g verbruiken (27). Vergeleken met de schijnbaar onbeperkte opslagmogelijkheid voor vet beschikken we slechts over een kleine voorraad glucose die opgeslagen is in de vorm van glycogeen in de lever (maximaal 100-120 g; mobiliseerbaar) en spieren (360 g; voor lokaal gebruik). Met uitzondering van het glyceroldeel kunnen we het opgeslagen vet niet omzetten in glucose. De verminderde koolhydraatintake die tijdens de evolutie gepaard ging met de omschakeling van vegetariër naar omnivoor heeft ons sterk afhankelijk gemaakt van gluconeogenese uit (glucogene) aminozuren. Dit was mogelijk omdat we simultaan hieraan meer eiwitten uit vlees en vis gingen eten, hetgeen ook wel de 'carnivoor connectie' (36) wordt genoemd. Na de uitputting van onze glycogeenreserves, bijvoorbeeld na overnacht vasten, verkrijgen we de benodigde glucose voor onze hersenen door gluconeogenese uit glycerol en aminozuren. Na



**Figuur 2.** Relatie tussen lichaamsgewicht en basaalmetabolisme voor 51 landzoogdieren (20 niet-primaten, 30 primaten en de mens). Overgenomen van Leonard et al. (13), met toestemming van Elsevier.

de maaltijd komen deze aminozuren uit de eiwitten in onze voeding, maar bij hongeren worden ze, door het kataboliseren van functionele eiwitten, onttrokken aan onze weefsels, hetgeen ten koste gaat van onze vetvrije massa. Onder deze omstandigheid van ernstige glucose schaarste wordt de energie behoefte van onze hersenen in toenemende mate gedekt door ketonlichamen die gevormd worden uit vetzuren (37, 38).

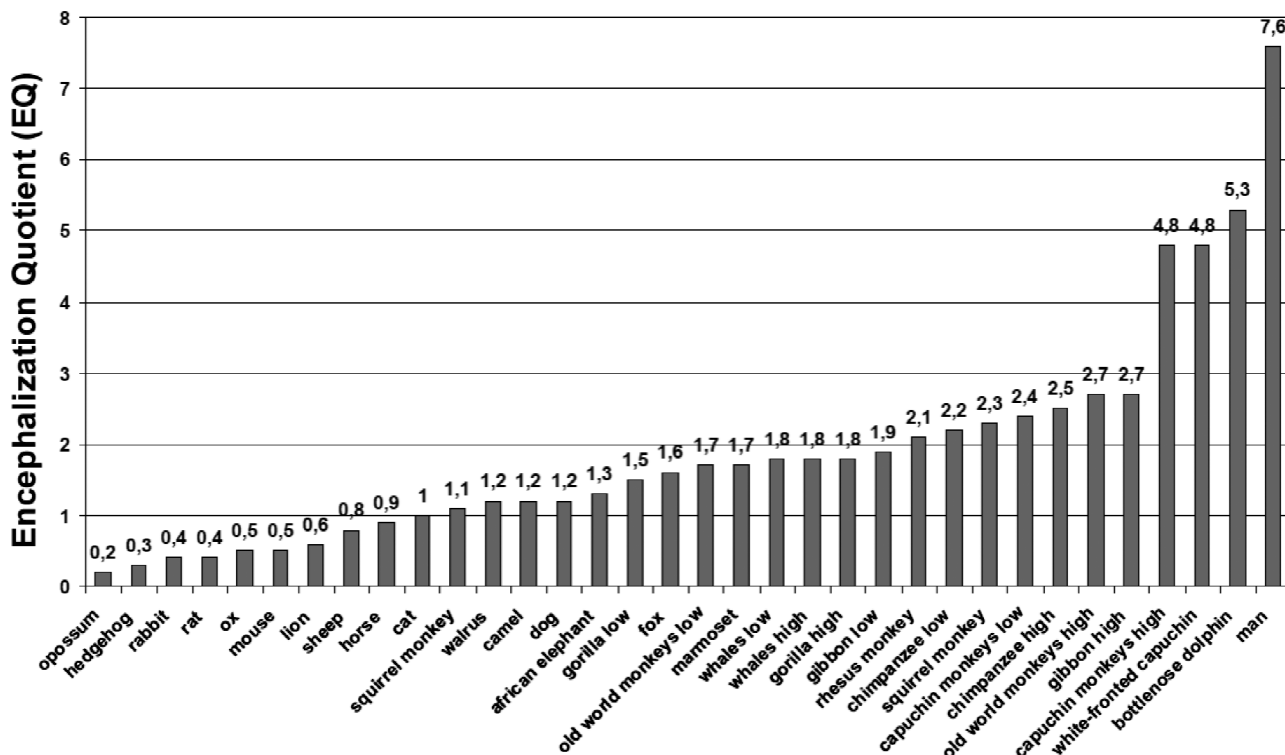
Schaarste aan glucose leidt tot competitie tussen organen om de beschikbare glucose. Zoals genoemd treedt dit vooral op bij hongeren, maar ook bij zwangerschap en infectie/ontsteking. Bij hongeren is sprake van een gegeneraliseerde schaarste aan glucose (en andere macronutriënten). In het geval van zwangerschap en ontsteking hebben we echter te maken met actieve compartimenten die met de hersenen competeren om de beschikbare glucose, i.e. respectievelijk het groeiende kind en het geactiveerde immuunsysteem. De manier waarop we bij competitie tussen organen tegemoet komen aan de glucose behoefte van de hersenen is om de energierijke nutriënten te realloceren en daarvoor dienen we insuline resistent te worden.

### Reallocatie van energierijke nutriënten door insuline resistentie

In het derde trimester van de zwangerschap groeit het kind snel en dient het voor de aanvoer van de benodigde bouwstoffen zoals glucose en vetzuren onafhankelijk te zijn van de metabole toestand van de moeder. Er ontstaat een toestand van 'versneld hongeren' en 'gefaciliteerd anabolisme' (39). Glucose passeert de placenta op ongehinderde wijze. Alles is gericht op het kind, dat immers hoog staat in de evolutionaire hiërarchie. Hierbij gaan de behoeftes van het kind

eventueel ten koste van de moeder, wat bekend staat onder het 'depletie syndroom'. Bij infectie/ontsteking hebben we voor de acute overleving te maken met de metabole behoefte van het geactiveerde immuunsysteem. Het inactieve immuunsysteem consumeert naar schatting 23%<sup>1</sup> van ons basaalmetabolisme en daarvan komt maar liefst 69% uit de som van glucose (47%) en het glucogene aminozuur glutamine (22%). In geactiveerde staat kan de energiebehoefte van het immuunsysteem oplopen met zo'n 9-30% van ons basaalmetabolisme. Bij multiple botbreuken, sepsis en uitgebreide brandwonden gaat het naar schatting om respectievelijke verhogingen van 15-30, 50, en 100% van ons basaalmetabolisme (3, 4, 40).

De manier waarop we glucose sparen voor onze hersenen tijdens hongeren, maar ook voor de hersenen en de foetus tijdens zwangerschap en de hersenen en het immuunsysteem tijdens infectie/inflammatie, is om insuline resistentie te veroorzaken in de insulineafhankelijke weefsels. Hiermee worden deze weefsels gedwongen om over te schakelen op vetverbranding. Tegelijkertijd wordt, vanwege de insuline resistentie, het vetweefsel compartiment aangezet om vrije vetzuren te distribueren, terwijl de lever wordt aangezet om glucose te maken via gluconeogenese en triglyceriden te distribueren via VLDL. De eerder genoemde (asymetrische) 'thin fat baby' met het gespaarde brein, relatief grote vetweefselcompartiment en het groeiagerende lichaam (waaronder de eilandjes van Langerhans) heeft bij de geboorte relatief hoge insuline en glucose concentraties in het navelstrengplasma (28). Waarschijnlijk zijn deze karakteristieken van insuline resistentie en glucose intolerantie noodzakelijk om de beschikbare glucose na de geboorte zoveel mogelijk te



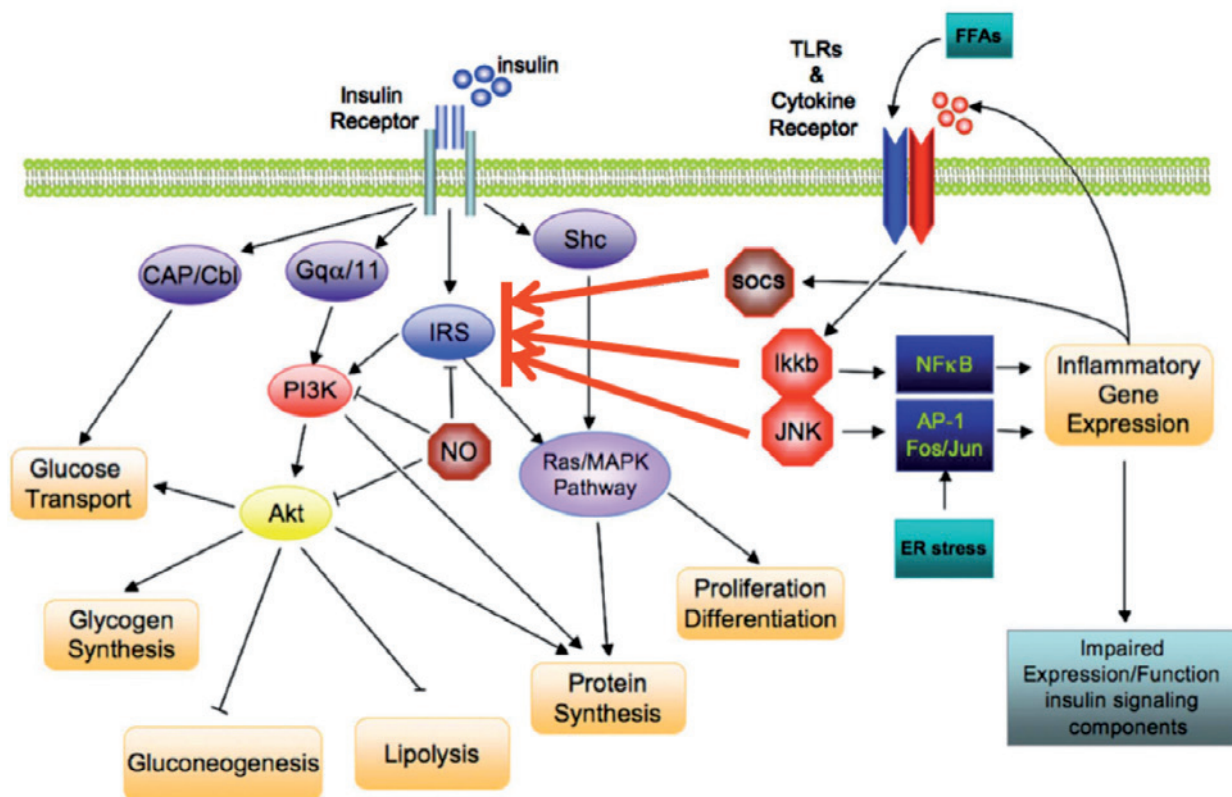
**Figuur 3.** Encephalisatie quotient (EQ) van geselecteerde zoogdieren. De EQ is genormaliseerd op die van de kat. Data overgenomen van Roth en Dicke (30).

sparen voor de hersenen, en de andere organen te voorzien van vetzuren uit het ruim voorradige vetweefselcompartiment. Deze intra-uteriene ‘programming’ brengt gezondheidsrisico’s met zich mee. Volgens de ‘Barker hypothese’ hebben deze kinderen op volwassen leeftijd een grote kans op de ziektes die gerelateerd zijn aan het metabool syndroom, met name als ze opgroeien in onze huidige obesogene maatschappij. De ongunstige combinatie van hun hoge EQ bij de geboorte en een hoog lichaamsgewicht op volwassen leeftijd is reeds aantoonbaar op 8-jarige leeftijd (41). In essentie is hun risico te herleiden naar een (waarschijnlijk epigenetische) ‘intra-uteriene programming’ die te maken heeft met de hoge hiërarchische positie van onze hersenen in zowel de groei als de energiehuishouding, hetgeen ook wel de ‘selfish brain’ wordt genoemd (29).

Glucose intolerantie (26) en insuline resistentie zijn gerapporteerd bij calorie restrictie, extreem vasten en anorexia nervosa en kunnen in dergelijke omstandigheden zelfs tot diabetes mellitus type 2 leiden in diegenen die daarvoor gevoelig zijn (42). Volgens de tekstboeken wordt de insuline resistentie tijdens het derde trimester van de zwangerschap veroorzaakt door het hormonale milieu, waarbij o.a. HPL (human placental lactogen), progesteron, oestrogenen, prolactine en cortisol worden genoemd. Het uit de placenta afkomstige TNF-alfa (tumor necrosis factor alpha) correleert echter het sterkst met de maternale insuline resistentie (43, 44).

Zwangerschap wordt dan ook wel vergeleken met een fysiologische toestand van systemische lage graad inflammatie (45). Door een hieruit voorkomende verminderde insuline gevoeligheid hebben de maternale circulerende concentraties aan energierijke nutriënten, zoals glucose en vetten, de neiging om te stijgen waardoor hun transport over de placenta wordt bevorderd. Onder niet-zwangere condities lijkt deze situatie op pathologie. Deze toestand wordt dan ook gedurende slechts een korte periode getolereerd; een zwangerschap duurt immers maar 9 maanden, terwijl de grootste veranderingen optreden in het laatste trimester.

Tijdens infectie en ontsteking wordt het signaal voor het aanpassen van ons metabolisme eveneens doorgegeven via proinflammatoire cytokinen. Door de ontstane insuline resistentie vindt een reallocatie plaats van energie (i.e. het doel van de exercitie; zie boven) waarbij duidelijk wordt dat inflammatie en metabolisme in hoge mate zijn geïntegreerd (47-49). Op moleculair niveau vindt de interactie plaats door de invloeden die de NFkappaB en AP-1 Fos/Jun inflammatoire wegen uitoefenen op het PI3K/AKT signaaltransductie pad voor nutriënt metabolisme en het Ras/MAPK pad voor gen-expressie, die beide onderdeel uitmaken van de insuline signaaltransductie (46, 50). Simpel gesteld: het geactiveerde inflammatoire signaaltransductie pad zorgt voor de remming van het postreceptor insuline signaaltransductie pad, hetgeen tot uiting komt in wat we kennen als ‘insuline resistentie’ (figuur 4).



**Figuur 4.** De mechanistische connectie tussen inflammatie en insuline resistentie. De NFkappaB en AP-1 Fos/Jun inflammatoire wegen remmen het PI3K/AKT signaaltransductie pad voor nutriënt metabolisme en het Ras/MAPK pad voor gen-expressie, die beide onderdeel uitmaken van de insuline signaaltransductie. Overgenomen van De Luca en Olefsky (46), met toestemming van Elsevier. CAP, Cbl associated protein; Cbl, Proto-oncogene product; ER, endoplasmic reticulum; FFAs, Free fatty acids; Gqα/11, heterotrimeric G protein; Iκb, I kappa B kinase Beta; IRS, insulin receptor substrate; JNK, C-jun N-terminal kinase; NFκB, Nuclear factor kappa B; NO, nitric oxide; Ras/MAPK; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; Ras-mitogen activated protein kinase; Shc, Src homology 2 containing protein; SOCS, supressor of cytokine signaling; TLRs, Toll-like receptors.

Insuline resistentie refereert vooral naar een verminderde onderdrukking van de circulerende glucose concentratie door insuline. Insuline heeft echter vele functies en daarmee verschillende effecten op de organen die de insuline receptor dragen. De 'resistentie' treft derhalve de vele insuline signaaltransductie wegen in verschillende mate en pakt daarmee verschillend uit in de diverse insuline functies (1, 51). Sommige processen worden geïnhibeerd (i.e. zijn daadwerkelijk 'resistent'), terwijl andere intact blijven en door de compensatoire hyperinsulinemie overmatig worden gestimuleerd. Deze compensatoire verhoging van de circulerende insuline spiegels is gericht op het voorkómen van een gestoorde glucose homeostase en daarmee het ontstaan van diabetes mellitus type 2. Bij voortdurende is het echter verantwoordelijk voor de meeste, zo niet alle, abnormaliteiten van het metabool syndroom (1). In spier en vetcellen veroorzaakt de insuline resistentie een verlaagde glucose opname en daarmee een verlaagde opslag van glucose als glycogeen en triglyceriden; in vetcellen ontstaat een verlaagde opname van circulerende lipiden, een verhoogde hydrolyse van opgeslagen triglyceriden en hun mobilisatie als vrije vetzuren en glycerol; en in levercellen veroorzaakt insuline resistentie het onvermogen om de glucose productie en secretie te onderdrukken, alsmede een verlaagde glycogeen synthese en opslag. De hiermee bevorderde reallocatie van energierijke substraten (glucose naar de hersenen, foetus en immuunsysteem; vetten naar de foetus en naar de insuline-resistent geworden organen) en de compensatoire hyperinsulinemie zijn bedoeld voor de korte termijn en hun voortbestaan in een chronische toestand ligt ten grondslag aan de uiteindelijke veranderingen die we waarnemen als de symptomen van het metabool syndroom, waaronder de veranderingen in de glucose en lipiden homeostase (3, 4) en de verhoging van de bloeddruk. De hiermee gepaard gaande hypertensie wordt bijvoorbeeld veroorzaakt door een disbalans tussen de effecten van insuline op de renale natrium reabsorptie en de NO-gemedieerde vasodilatatie, waarbij het laatste mechanisme, maar niet het eerste, wordt gecompromitteerd door de insuline resistentie, hetgeen zoutgevoeligheid en hypertensie veroorzaakt (52).

Reaven was de eerste die sprak van het 'metabool syndroom', maar heeft het zelf intussen omgedoopt naar het 'insuline resistentie syndroom' (1). Het wordt echter steeds duidelijker dat we beter kunnen spreken van het 'chronische systemische lage graad inflammatiegeïnduceerde energie-reallocatie syndroom'. De reden van deze ruimere benaming is de onderkenning dat insuline resistentie slechts een onderdeel is van de vele adaptaties die simultaan optreden. Deze aanpassingen en hun gevolgen bestaan in hun momenteel bekende omvang uit: i) de reeds besproken verminderde insuline sensitiviteit (glucose en lipiden herverdeling, hypertensie), ii) verhoogde sympathische zenuwactiviteit (bevorderen van lipolyse, gluconeogenese en glycogenolyse), iii) verhoogde activiteit van de HPA-as (hypothalamus-hypofyse-bijnier, stress-as, milde cortisol stijging, gluconeogenese, met cortisol resistentie in het immuunsysteem), iv) verlaagde activiteit van de HPA-as (hypothalamus-hypofyse-gonaden as; daling

androgenen t.b.v. gluconeogenese uit spiereiwitten, sarcopenie, een androgeen/oestrogeen disbalans, remming van seksuele activiteit en reproductie), v) IGF1 resistentie (Insulin-Growth Factor-1; geen investering in groei) en vi) het ontstaan van 'ziektegedrag' (sparen van energie, slaap, anorexie, minimaliseren activiteit van spieren, hersenen en darmen) (3).

De HPT-as (hypothalamus-hypofyse-schildklier) heeft een centrale plaats in onze energiehuishouding. De aanpassing van de schildklierfunctie in personen met het metabool syndroom is echter nog niet duidelijk, mogelijk vanwege de vele gelijktijdige veranderingen, zoals een veranderde: schildklierhormoon bindingscapaciteit, weefselopname, intracellulaire omzetting van  $T_4$  naar  $T_3$ , en weefsel specifieke receptor expressie en functie. Zo kan  $T_4$  in de target cel worden omgezet in het actieve  $T_3$ , en daarmee buiten het zicht van de circulerende concentraties een binding aangaan met de intracellulaire schildklierhormoon receptor (53). Of intracellulair  $T_4$  wordt omgezet naar  $T_3$ , het inactieve reverse  $T_3$  ( $rT_3$ ), dan wel gebruikt wordt als bron van jodide voor het doden van bacteriën, wordt bepaald door diverse factoren, waaronder cytokinen, die het expressie patroon van de drie hierbij betrokken de-iodinases bepalen (53-55). In euthyreote personen is vrij  $T_4$  ( $FT_4$ ) geassocieerd met insuline resistentie, is  $FT_4$  omgekeerd gerelateerd met totaal- en LDL-cholesterol, en is een positieve relatie tussen TSH en triglyceriden beschreven (56). De gerapporteerde veranderingen tijdens het metabool syndroom (57) en tijdens insuline resistentie en lage graad inflammatie (58) zijn niet eenduidig, maar vertonen grote gelijkenis met een subklinische hypothyreoïdie met een hoog-normale of licht verhoogde TSH en een normale  $FT_4$  (59, 60). Recent werd insuline resistentie geassocieerd met een verhoogde  $T_3/rT_3$  ratio, hetgeen een maat is voor het perifere schildklierhormoon metabolisme en daarmee een verhoogde schildklierhormoon activiteit suggereert (61). Daarentegen wordt gedurende vasten het energieverbruik gedownreguleerd, hetgeen zich uit in een normale of verlaagde TSH en een verlaging van de serum schildklierhormoon concentraties (62). Downregulatie van de HPT-as met een verlaging van de  $T_3$ ,  $T_4$  en TSH, en een stijging van het  $rT_3$  (en dus een daling van de  $T_3/rT_3$  ratio) vindt progressief plaats met de ernst van het 'non-thyroidal illness syndroom' (NTIS; ook wel genoemd het 'laag  $T_3$  syndroom' en 'euthyroid sick syndrome') (53) hetgeen verklaard wordt als een adaptatie van het lichaam om excessief (eiwit) katabolisme te voorkomen als onderdeel van de acute fase response (54).

De bovengenoemde aanpassingen van ons metabolisme tijdens infectie/inflammatie gaan gepaard met veranderingen in het serum lipoproteïnen profiel dat onderdeel is van het metabool syndroom. Op het doel van deze veranderingen zal nader worden ingegaan.

### Veranderingen in serum lipoproteïnen

De kwantitatieve en kwalitatieve veranderingen in de serum lipoproteïne samenstelling die volgen op een inflammatoire trigger hebben, naast de reallocatie van

energierijke nutriënten (vetzuren naar de insuline resistente organen), nog tenminste twee andere doelen (5-10, 63). Deze zijn: i) de modulatie van de immunresponse waarmee we ons weren tegen de schadelijke invloeden van binnendringende bacteriën, virussen of parasieten, en ii) het herstel van de schade die hierbij ontstaat. Echter, indien de hiermee gepaard gaande veranderingen in structuur en functie van de lipoproteïnen lang aanhouden dragen ze bij tot het ontstaan van atherosclerose (64). Op deze lange termijn complicaties is tijdens de evolutie geen selectiedruk geweest en er is dan ook geen oplossing voor ontstaan via het gangbare proces van mutatie en selectie.

Bij infectie met Gram-negatieve bacteriën wordt de inflammatoire trigger geïnitieerd door lipopolysaccharide (LPS), dat onderdeel is van hun celwand. Onze circulerende lipoproteïnen helpen bij de klaring van dit LPS. Lipoproteïnen hebben dus niet alleen een functie in het transport van vetten naar en vanuit weefsels, maar eveneens een belangrijke taak in de begrenzing van de inflammatoire reactie (65). Het vermogen van lipoproteïnen om LPS te binden is proportioneel met het cholesterolgehalte van het lipoproteïne (66), maar de fosfolipiden/cholesterol ratio (lees: de oppervlakte/volume ratio) van het lipoproteïne partikel is de belangrijkste determinant van de LPS-bindende capaciteit (67). Het beschikbare fosfolipiden oppervlak is dus cruciaal en dat is onder normale omstandigheden het grootst voor het circulerende HDL dat immers de grootste oppervlakte/volume ratio heeft. In kritisch zieke patiënten daalt echter het veresterd cholesterol en het HDL (zie beneden) en wordt het LPS vooral opgenomen in de fosfolipide schillen van LDL en VLDL. Binding van LPS aan lipoproteïnen voorkomt de activering van LPS-responsieve cellen en bevordert de klaring van LPS via de lever naar de gal. In lijn met dit mechanisme veroorzaakt een verlaging van de plasma lipoproteïnen in experimentele modellen een verhoging van de LPS-geïnduceerde letaliteit (67).

De beschermende rol van het LDL is reeds enige tijd bekend en waarschijnlijk is dit mechanisme tijdens de evolutie geëxploiteerd. Er zijn momenteel meer dan duizend LDL-receptor mutaties bekend, waarvan vele leiden tot een verminderde of totaal afwezige opname van LDL-partikels in de lever en derhalve een verhoogd serum LDL-cholesterol (68). De dragers hiervan hebben 'familiaire hypercholesterolemie' (FH; Nederland ongeveer 1/400), of 'familiaal defectief apo-B<sub>100</sub>' (FDB) indien de mutatie zich bevindt in het LDL-receptor ligand. Het zijn autosomaal dominante aandoeningen met een hoog risico op premature atherosclerose en overlijden aan CVD (69). De vraag rijst waarom er tijdens de evolutie zoveel ogenschijnlijk schadelijke mutaties in de LDL-receptor zijn geconserveerd. Uit onderzoek met gegevens uit het bevolkingsregister in Nederland bleek dat personen met FH tot ongeveer 1800 langer leefden en dat dit omsloeg naar een kortere levensduur dan de algemene bevolking ná 1800 (70). Belangrijke ondersteuning voor een verklaring kwam uit studies van LDL-receptor knock-out muizen, en ook van transgene muizen met

een overexpressie van apoA-I; het structurele eiwit van HDL. De mutanten hebben respectievelijk een hoog LDL-cholesterol en HDL-cholesterol, zijn resistent tegen LPS-geïnduceerde mortaliteit en overleven een ernstige Gram-negatieve infectie beter dan het wild-type (64, 71). Mogelijk is FH in de evolutie dus wijd verspreid geraakt vanwege het modulerend effect van een hoog LDL (i.e. een 'hoog cholesterol') op Gram-negatieve infecties, die in het verleden veel voorkwamen. Dit voordeel werd waarschijnlijk een risico vanaf de introductie van een typisch Westerse leefstijl (zie beneden), waarvoor personen met FH extra gevoelig lijken te zijn (70).

Zoals gezegd heeft van de verschillende lipoproteïnen vooral het HDL het vermogen om LPS te binden en voorkomt daarmee een LPS-geïnduceerde activering van monocytten en een daaropvolgende secretie van proinflammatoire cytokinen (5). Echter, tijdens de 'lipidemie van sepsis' daalt het HDL en worden de partikels kleiner (6). Als onderdeel van de acute fase respons verandert de functie van het HDL, waarbij de immunomodulatorische eigenschappen in hoge mate verloren gaan en HDL zelfs proinflammatoir wordt. Het apo-A1 en de cholesterol esters verdwijnen uit het HDL partikel. De gehalten aan HDL-geassocieerde enzymen en uitwisselingsproteïnen dalen, en deze eiwitten worden o.a. vervangen door het serum amyloid A (SAA) (5, 6). Dit SAA wordt evenals CRP in de lever gemaakt als onderdeel van de acute fase response. SAA is voor 90% gelokaliseerd in HDL, voorkomt de opname van cholesterol door de lever en dirigeert het cholesterol naar andere cellen, zoals macrofagen (8, 64). Het dalende HDL-cholesterol, en het daarmee samenhangende verlaagde 'reverse cholesterol transport' bevordert het ophopen van cholesterol in de weefsels, alwaar het nodig is voor de synthese van steroïdhormonen (o.a. cortisol) in de bijnieren, het immuunsysteem en voor de synthese van membranen van cellen die door de infectie zijn beschadigd (64). Mogelijk is ook het vormen van 'small dense LDL' (72) functioneel omdat deze deeltjes slecht door de LDL-receptor worden geklaard, op eenvoudige wijze de subendotheliale ruimte binnendringen en door hun binding aan de subendotheliale matrix hun cholesterol lading op effectieve wijze naar de beschadigde plekken brengen. Er blijken talrijke mechanismen te zijn die er gezamenlijk voor zorgen dat het reverse cholesterol transport actief wordt geremd als reactie op een acute fase response (figuur 5) (64, 73).

Tot dusver samengevat: wij mensen zijn uitermate gevoelig voor glucose tekorten omdat we grote hersenen hebben die vooral op glucose werken. Bij honger, zwangerschap en infectie/inflammatie worden we, samen met nog vele andere adaptaties, insuline resistent. Het doel is de reallocatie van energierijke substraten, waarbij glucose wordt gespaard voor de hersenen, het snel groeiend kind in het derde trimester van de zwangerschap en ons immuunsysteem dat ook voornamelijk op glucose werkt. De insuline resistente weefsels worden onder dergelijke omstandigheden van vetzuren voorzien. Andere doelen van de veranderingen in de

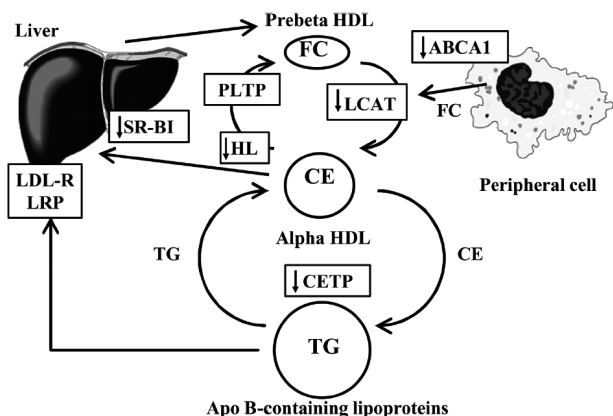
serum lipoproteïne samenstelling zijn hun hulp in de modulatie van de immuunresponse door de klaring van LPS bij infectie/inflammatie en het herdirigen van cholesterol naar de weefsels voor het herstel van de locale schade. De metabole adaptaties die volgen op inflammatie illustreren de innige relatie tussen ons immuunsysteem en ons metabolisme. Deze relatie is ontworpen voor de korte termijn. In een chronische toestand veroorzaakt het uiteindelijk het metabool syndroom en zijn sequelae. De chroniciteit hebben we zelf veroorzaakt. Onze huidige Westerse leefstijl kent vele valse triggers van inflammatie en wordt eveneens gekenmerkt door een tekort aan inflammatie onderdrukkende factoren. Hierop wordt in meer detail ingegaan.

### Leefstijl-geïnduceerde chronische systemische lage graad inflammatie

Een inflammatoire reactie is de uiting van een geactiveerd immuunsysteem dat reageert op een steriele infectie of ons tracht te beschermen tegen binnendringende pathogenen. Indien een geactiveerd immuunsysteem niet in toom wordt gehouden hebben de secundaire reacties die hierbij optreden het vermogen om ons te doden. Rogers (74) verwoordde het als volgt: "...inflammation may be useful when controlled, but deadly when it is not. For example, head trauma may kill hundreds of thousands of neurons, but the secondary inflammatory response to head trauma may kill millions of neurons or the patient". Een inflammatoire reactie die is gestart dient vervolgens ook te worden gestopt. Hoe een veranderende omgeving de pro-inflammatoire/anti-inflammatoire balans verstoort kan worden geïllustreerd aan de hand van de visolievetzuren, die deel uitmaken van de eerder genoemde hersen-specifieke nutriënten. Metabolieten van de

visolievetzuren eicosapentaenzuur (EPA) en docosahexaenzuur (DHA) zijn betrokken bij het stoppen van een inflammatoire reactie. Het betreft de 'resolvines' uit EPA en de '(neuro)protectines' uit DHA. Ze liggen ten grondslag aan de anti-inflammatoire eigenschappen van visolie (75). In 2003 bedroeg in Nederland de som van de inname van de visolievetzuren EPA en DHA door volwassenen ongeveer 90 mg/dag (84 mg/dag voor vrouwen en 103 mg/dag voor mannen; (76)) terwijl de huidige aanbeveling 450 mg/dag is (77). Deze aanbeveling is gebaseerd op een optimaal effect in de bestrijding van hart- en vaatziekten (anti-aritmische effect), maar er zijn goede aanwijzingen dat een hogere inname extra gunstige effecten met zich mee kan brengen vanwege de anti-trombotische eigenschappen en het vermogen om de bloeddruk, hartfrequentie en het triglyceride gehalte te doen dalen (78). Berekend werd dat onze Paleolithische voorouders die leefden in het land-water ecosysteem een dagelijkse EPA+DHA inname hadden van 6-14 g (79). Deze hoeveelheden komen goed overeen met de inname door traditioneel levende Groenland Eskimo's (80), die vanwege hun lage incidentie aan hart en vaatziekten aan de basis lagen van het daaropvolgende onderzoek naar de gunstige effecten van visolie (81-83).

De huidige lage inname van visolievetzuren is slechts een voorbeeld. Er zijn talrijke factoren in onze huidige Westerse leefstijl die in hun gezamenlijkheid leiden tot een chronische toestand van systemische lage graad ontsteking die op zijn beurt aanleiding geeft tot een chronische vermindering van de insuline gevoeligheid, compensatoire hyperinsulinemie en uiteindelijk de ziektes die hieraan zijn gerelateerd. Leefstijlfactoren die inflammatie veroorzaken kunnen worden onderverdeeld in een onevenwichtige samenstelling van de voeding (ook wel genoemd 'wanvoeding') (84-86) en niet-voedingsgerelateerde factoren (87), die deels hun invloed uitoefenen via obesitas (88) (tabel 1). Tot de pro-inflammatoire factoren in onze huidige voeding behoren: de consumptie van verzadigde vetzuren (89) en industrieel geproduceerde transvetzuren (90, 91), de 'endotoxemie' van een hoog-vet/laag-vezel voeding (92, 93), een verhoogde  $\omega 6/\omega 3$  vetzuur ratio (75, 94, 95), een lage LCP $\omega 3$  inname uit vis (96, 97), een lage status van vitamine D (98-100), vitamine K (101) en magnesium (102-104), een disbalans tussen de vele micronutriënten die deel uitmaken van ons anti-oxidant/pro-oxidant netwerk (105-107), de consumptie van koolhydraten met een hoge glycemische index en een voeding met een hoge glycemische lading (108, 109), en een lage inname van groente en fruit (107, 110). In de 'dietaire inflammatie index', van universiteit van Noord-Carolina zijn in totaal 42 anti- and proinflammatoire producten en voedingsstoffen opgenomen. In deze index scoort een magnesium tekort hoog in de lijst van pro-inflammatoire factoren (111). Magnesium heeft vele functies, waaronder, niet geheel onverwacht, enkele in ons energie metabolisme en het immuunsysteem (103, 104). Indirect aan onze voeding gerelateerde factoren zijn een abnormale samenstelling van de bacteriële flora in de mond (112) en de darm (112, 113), en peridontitis (114-116).



**Figuur 5.** Veranderingen in het "reverse cholesterol transport" gedurende de acute fase response. Lipopolysaccharide (LPS) en cytokinen verlagen de ABCA1 (ATP binding cassette transporter A1) en de cholesterol efflux uit perifere cellen naar HDL. LPS verlaagt de activiteit van verschillende eiwitten die betrokken zijn bij het HDL-metabolisme, zoals lecithine-cholesterol acyltransferase (LCAT), cholesterol ester transfer proteïne (CETP) en hepatische lipase (HL). LPS en cytokinen downreguleren ook de hepatische scavenger receptor klasse B type 1 (SRB1), hetgeen resulteert in een verlaagde cholesterol ester (CE) opname in de lever. FC, vrij cholesterol; LDL-R, LDL-receptor; LRP, LDL receptor gerelateerde proteïne; PLTP, fosfolipiden transfer proteïne. Overgenomen van Khovidhunkit et al. (64) met toestemming van The American Society for Biochemistry and Molecular Biology.



Voorts zijn betrokken: stress (117, 118), (passief) roken en milieu verontreiniging (87), onvoldoende fysieke activiteit (119-124) en slaaptekort (125-129).

Alle bovengenoemde leefstijlfactoren zijn aan elkaar gerelateerd: ze vertonen interactie. Bijvoorbeeld, er komt steeds meer aandacht voor de invloed van onze bacteriële flora, die secundair verandert met de samenstelling van onze voeding. Mogelijk ligt het veroorzaken van een inflammatoire reactie ten grondslag aan de waargenomen relatie tussen de abnormale samenstelling van bacteriën in onze mondholte en darmen met ons serum HDL- en LDL-cholesterol (112). Verzadigde vetten veroorzaken vooral een inflammatoire reactie indien ze worden gecombineerd met een koolhydraatrijke voeding<sup>4</sup>, met name koolhydraten met een hoge glycemische index en vooral in personen die reeds de karakteristieken vertonen van het insuline resistentie syndroom (130-134).

### Evolutionaire voedingsleer vs. de randomized controlled trial

Samenhang tussen leefstijlfactoren, waaronder de samenstelling van onze voeding, is vanuit de evolutie bezien volstrekt logisch. Er was immers eerst een omgeving en daarop ontstond een op deze omgeving aangepast genoom: het is het substraat (omgeving) dat het organisme selecteert, niet andersom. Dat is precies wat Darwin bedoelde met de “conditions of existence” als de belangrijkste drijvende kracht in de evolutie. Ons (slechts langzaam veranderend) genoom is dus onlosmakelijk verbonden met een bepaalde omgeving en leefstijl. Echter, deze omgeving hebben we sinds de landbouwrevolutie veranderd en dat doen we met nog steeds toenemende snelheid. Het conflict veroorzaakt geen acute toxiciteit, maar is een sluipmoordenaar op de lange termijn. Ook veroorzaakt het waarschijnlijk weinig selectiedruk, want de aan het conflict gerelateerde mortaliteit vindt vooral plaats na de reproductieve leeftijd.

Voor de oplossing van het conflict is het nagenoeg onmogelijk om alle geïntroduceerde fouten (zie tabel 1) in onze leefstijl apart te onderzoeken volgens het regerende paradigma van “Evidence Based Medicine” (EBM) (135). EBM wordt wijdverspreid verward met de uitkomsten van gerandomiseerd onderzoek (RCTs) en bij voorkeur de meta-analyses hiervan (136, 137). Oorspronkelijk bedoeld voor de objectieve beoordeling van medische behandelingen en vooral geneesmiddelen wordt dit paradigma, in voedingsonderzoek “Evidence Based Nutrition” (EBN) geheten, momenteel te pas en te onpas misbruikt door voedingswetenschappers en Gezondheids- en Voedingsraden. In tegenstelling tot geneesmiddelen leent het veelvuldig gebruikte (kostbare) RCT paradigma met aparte nutriënten zich slecht voor het verkrijgen van betekenisvolle resultaten (136). Want bij elk nutriënt hebben we te maken met slecht bekende dosis-response relaties, verschillende werkings-

4 Op deze relatie zal in een volgend artikel in dit tijdschrift nader worden ingegaan.

**Tabel 1.** Omgevingsfactoren die chronische systemische lage graad inflammatie kunnen veroorzaken of onderdrukken

Pro-inflammatoir	Anti-inflammatoir
<i>Leefstijl</i>	
Training	Training/fysieke activiteit/fitness
Te weinig (inactief)	
Te veel	
Voeding	Voeding
Alcohol (excessief)	Alcohol (matig)
Excessieve energie inname	Energie inname (restrictie)
Verhongeren	
‘Fast food’/Westerse eetgewoonte	Mediterrane voeding
Vet	Vet
Hoog vetgehalte	Vis/visolie
Verzadigd vet	Mono-onverzadigde vetzuren
Transvet	Olijfolie
Hoge $\omega 6/\omega 3$ ratio	Lage $\omega 6/\omega 3$ ratio
Vezels (lage inname)	Vezels (hoog)
Fructose	Noten
Glucose	Lage GI-voeding
Hoge glucose/GI-voeding	Druiven/rozijnen
Glycemische lading	Calcium uit zuivel
Glycemische status	Eieren
Suiker bevattende dranken	Mager vlees (wild)
	Soja eiwit
	Fruit/groente
Vlees (gedomesticeerd)	Cacao/pure chocolade (donker)
Zout	Kruiden en specerijen
	Thee/groene thee
	Capsaïcine (peper)
	Knoflook
	Azijn
Obesitas	‘Gezonde obesitas’
Gewichtstoename	Gewichtsverlies
Roken	Stoppen met roken
Ongezonde leefstijl	Intensieve leefstijlverandering
Stress/angst/depressie/ burn-out	
Slaaptekort	
<i>Leeftijd</i>	
<i>Omgevingsfactoren</i>	
Socioeconomische status (laag)	
Gevoelde onrechtvaardigheid in de organisatie	
Luchtverontreiniging (binnen/buitenshuis)	
Passief roken	
‘Sick Building syndrome’	
Atmosferische CO <sub>2</sub>	

Overgenomen uit Egger en Dixon (87). GI, glycemische index

mechanismen, kleine effecten die pas op lange termijn pathologie veroorzaken, talrijke interacties, en ethische limitaties in de keuze van de interventie en controle groepen (een nul-inname is bijvoorbeeld niet verantwoord). Een rem is het niet kunnen patenteren van de uitkomstresultaten (137, 138). De RCT criteria worden bovendien inconsequent toegepast bij het ontwikkelen van voedingsaanbevelingen. Er is bijvoorbeeld geen RCT-onderbouwd bewijs voor de verzadigd vet hypothese, en ook al niet voor transvetzuren, terwijl een dergelijke benadering wel noodzakelijk wordt geacht voor het bijstellen van de vitamine D voedingsnormen (139-141). Er was overigens ook geen RCT die voorafgaande aan de introductie van transvetzuren aantoonde dat ze op lange termijn zonder ongewenste effecten konden worden geconsumeerd. Wel bestaat er een RCT voor de effecten van stoppen met roken en deze vertoonde een *gelijke* mortaliteit onder de stoppers (142, 143). De meta-analyses van RCTs die de invloed van lange keten meervoudig onverzadigde vetzuren op de hersenontwikkeling bestudeerden zijn negatief (144-147). Er zijn echter wel aanbevelingen geformuleerd voor hun toevoeging aan zuigelingenvoeding (148), waarschijnlijk omdat niemand risico wil lopen met de hersenen van ons nageslacht. Door EBM op strikte wijze te hanteren en door uit te gaan van het “voorzorgsprincipe” (i.e. nul-risico<sup>5</sup>) is dit goed bedoelde concept in de voedingswetenschap een last geworden, die vraagt om een vervanging door geschikte kosten-baten analyses, waarin ook zachtere criteria voor causaliteit worden meegenomen.

Onze voeding bestaat uit miljoenen stoffen die onderdeel zijn van een biologisch netwerk. We eten immers “biologische systemen”, zoals een banaan, rijst, spierziebonen of een stuk vlees. In deze systemen bestaat een verband tussen de samenstellende nutriënten; er is sprake van balansen en interacties die horen bij een levend organisme. Deze balans kan worden gevonden in de reconstructie van onze Paleolithische voeding, en diverse pogingen voor deze reconstructie zijn reeds gedaan (18, 79, 149-151). De eerste resultaten van interventies met een Paleolithische voeding zijn ronduit positief (voor review zie (152)). Bijvoorbeeld, in een, weliswaar ongecontroleerde, studie met niet-obese sedentaire gezonde proefpersonen had een eucalorische Paleolithische voeding reeds na 10 dagen gunstige effecten op 3 van de 4 symptomen van het metabool syndroom, t.w. de glucose homeostase, dyslipidemie en bloeddruk. Het 4<sup>e</sup> symptoom, overgewicht/obesitas, werd niet veranderd om te voorkómen dat de gunstige veranderingen konden worden toegeschreven aan het gewichtsverlies (153).

5 Het voorzorgsprincipe is een moreel en politiek principe dat stelt dat als een ingreep of een beleidsmaatregel ernstige of onomkeerbare schade kan veroorzaken aan de samenleving of het milieu, de bewijslast ligt bij de voorstanders van de ingreep of de maatregel als er geen wetenschappelijke consensus bestaat over de toekomstige schade. Het voorzorgsprincipe is vooral van toepassing in de gezondheidszorg en het milieu; het gaat daar in beide gevallen over complexe systemen waarbij ingrepen resulteren in onvoorspelbare effecten (bron: Wikipedia).

## Nurture, not nature

Een stoorzender in het oplossen van het huidige conflict tussen de omgeving en ons Paleolithisch genoom is de overdreven aandacht voor de genetica van de typisch Westerse ziektes. Minder dan 5% van onze ziektes kunnen primair worden toegeschreven aan overerfbare genetische factoren (154, 155). Daar zullen “genome wide association studies” (GWAS) geen veranderingen in aanbrengen; ook niet als de aantallen patiënten en controles nog verder worden opgevoerd. Zoals voorspelbaar was vanuit de evolutie, worden in deze GWAS dan ook weinig genen gevonden die met typisch Westerse ziektes zijn geassocieerd. Bovendien veroorzaken de allelen die tot nu toe geïdentificeerd werden slechts een klein risico. In één van deze teleurstellende GWAS, waarin 14.000 patiënten met 7 prevalentie Westerse ziektes en 3.000 controles werden bestudeerd, was een conclusie dat: “...for any given trait, there will be few (if any) large effects, a handful of modest effects and a substantial number of genes generating small or very small increases in disease risk” (156).

Bovenstaande conclusie was te verwachten omdat de meeste polymorfismen die geassocieerd zijn met typisch Westerse ziektes reeds onder ons waren toen *homo sapiens* zo'n 160.000 jaar geleden in Oost-Afrika ontstond. Immers, de grootste inter-individuele genetische variatie bestaat tussen individuen die deel uitmaken van een enkele populatie (i.e. 93-95% van de totale genetische variatie) en slechts weinig genetische variatie is op het conto van verschillen tussen populaties die behoren tot een enkel ras (2%) en tussen de 5 rassen onderling (3-5%) (157). Het allel dat naar huidige kennis geassocieerd is met het hoogste risico op diabetes mellitus type 2 in de algemene bevolking (*met een Westers leefstijl!*) veroorzaakt een 46% hoger relatief risico (RR=1,46) (158). Daarentegen heeft een vrouw met een BMI van 35+ kg/m<sup>2</sup> een honderd maal hoger risico (RR=100) op diabetes mellitus type 2 (159) en dat vertaalt zich naar een 9.900% verhoogd relatief risico. “Genetische” ziektes met relatieve risico's lager dan 1,5 hebben geen praktische waarde in de Volksgezondheid. Ze zijn uitsluitend belangrijk voor ons inzicht in de etiologie van de betreffende ziekte en de ontwikkeling van geneesmiddelen (155), hetgeen onderdeel is van de Gezondheidszorg.

Tussen de 70 en 90% van de gevallen van diabetes mellitus type 2, CVD, beroertes en colon kanker kunnen worden voorkómen door meer aandacht te besteden aan voeding, roken, overgewicht en gebrek aan fysieke activiteit (154). Als de Westerse bevolking zou leven onder dezelfde condities als populaties in ontwikkelingslanden zou het risico op kanker met maar liefst 90% dalen, met dien verstande dat virale infecties en blootstelling aan mycotoxines worden voorkómen (155). Hierbij is geen plaats voor het standaard contra-argument dat mensen in ontwikkelingslanden (*gemiddeld!*) korter leven. De reden dat wij *gemiddeld* langer leven vindt vooral zijn oorzaak in de sterke reductie in de Westerse maatschappij van infectieziektes (i.e. de Volksgezondheid; vooral in-

fectieziektes op de kinderleeftijd), hongersnoden en geweld (160, 161), en ten dele ook vanwege de Gezondheidszorg. Met de toename van onze levensverwachting daalt echter het aantal jaren zonder chronische ziekte (162) en dat is precies waar het in dit artikel om gaat.

Hooguit kan worden gesteld dat de typisch Westerse ziektes veroorzaakt worden door de interactie tussen een verkeerde omgeving en “ongunstige” allelen die ons gevoelig maken voor deze ziektes. Het betreft het concept van de z.g. “disease susceptibility genes”, waaronder het bovengenoemde heterozygoot voordeel van een FH. Vanuit de Volksgezondheid bezien vormt dit concept echter een niet-relevant probleem, want bij toenemende dosis van de betreffende omgevingsfactor(en) wordt uiteindelijk ook het meest resistente allel een “disease susceptibility gene”. Het is immers “the dose that makes the poison” zoals dat door Paracelsus (1493-1541) reeds werd onderkend. De genetisch gevoelige personen hebben tot nu toe, op niet-vrijwillige basis, gefungeerd als kanaries in de mijnschacht (87). Als de genetisch meest gevoeligen onder ons ziek worden vanwege een veranderde omgevingsfactor is er voldoende reden voor de eliminatie van de betreffende ongunstige factor of de herintroductie van zijn gunstige tegenhanger.

### Betekenis voor de Klinische Chemie

Uiteraard heeft ook de Klinische Chemie vooral te maken met chronische ziektes die hun primaire oorzaak vinden in een ongezonde leefstijl. Het ligt dan ook voor de hand om (meer) aandacht te besteden aan de oorzakelijke factoren die hierbij een rol spelen ten behoeve van zowel primaire als secundaire preventie. Nu we beginnen te begrijpen waarom “ons cholesterol” abnormaal is ligt het voor de hand om ons te richten op het weghalen van de oorzaak en ons in mindere mate te richten op diagnostiek en de behandeling van fenomenen die laag in de pathofysiologische cascade tot uiting komen als een symptoom. Een voorbeeld van zo'n behandeling is de weinig succesvolle ontwikkeling van remmers van het cholesterol ester transfer proteïne (CETP), teneinde daarmee het HDL te verhogen en het aandeel van “small dense” LDL te verlagen (163). Nu we weten dat de atherogene dyslipidemie trias van het metabool syndroom een natuurlijke reactie van het lichaam is op een leefstijl-geïnduceerde chronische systemische lage graad inflammatie, en dat daarbij sprake is van een functionele actieve remming van het reverse cholesterol transport, doet het targetten van CETP sterk denken aan het dweilen met een openstaande kraan.

Ook mag het als een omissie worden beschouwd om een patiënt met diabetes mellitus type 2 te behandelen met een PPAR-gamma agonist (i.e. met een thiazolidinedion, ook wel glitazon) zonder tenminste (ook) navraag te hebben gedaan naar de consumptie van vis. Immers, de visolievetzuren EPA en DHA behoren tot de meest krachtige natuurlijke liganden van PPAR-gamma (164-167). Er zijn wetenschappelijk goed onderbouwde aanbevelingen voor de consumptie van vis door de algemene bevolking en voor de secundaire

preventie van CVD (168, 169). CVD is ook de belangrijkste overlijdens oorzaak van patiënten met diabetes mellitus type 2. Het visolievetzuur DHA is bovendien een krachtige onderdrukker van de *de novo* vetzursynthese (170) en 25-30% van de Westerse bevolking lijdt aan het “nonalcoholic fatty liver disease” (NAFLD; (171)). Dit is de hepatische manifestatie van het metabool syndroom waarbij 26% van het stapelende vet *de novo* is gesynthetiseerd uit koolhydraten (172). De individuele consumptie van vis kan worden ingeschat door de kwantificering van EPA en DHA in erythrocyten (RBC). Voor de RBC EPA+DHA gehalten (de z.g. omega-3 index) bestaat een absolute norm die geassocieerd is met het laagste risico op CVD (173-175). Deze norm kan gehanteerd worden voor het inschatten van de patiënt-individuele leefstijl en als target voor patiënt-individuele leefstijladviezen. Referentiewaarden uit een schijnbaar gezonde groep mensen die veelal visolievetzuur innames hebben beneden de aanbevelingen zijn hierbij van generlei waarde, zoals ook de recente ervaringen met vitamine D ons hebben geleerd (140). Via de analyse van de RBC vetzursamenstelling kan eveneens worden nagegaan wat de intensiteit is van de *de novo* vetzursynthese (delta-9 desaturatie index, palmitoleïnezuur/palmitinezuur ratio; palmitoleïnezuur/linolzuur ratio; (176)) en hoe hoog de consumptie is van industrieel-geproduceerde transvetzuren (aanbeveling: zo laag mogelijk).

Als tweede voorbeeld kan worden genoemd de meting van carotenoiden in serum voor het inschatten van de consumptie van groente en fruit. Er zijn grote verschillen in de gehalten van de verschillende carotenoiden in de diverse soorten groentes en er zijn ook vele andere versturende factoren (177, 178). In Europa is het serum beta-cryptoxanthine gehalte echter een goede marker gebleken voor de inname van citrus fruit en fruit, alfa-caroteen voor wortels, en lycopene voor tomaten en de producten die hieruit worden gemaakt (179). De optelsom van de serum gehalten van luteïne, beta-cryptoxanthine, alfa-caroteen en beta-caroteen geeft in Europa een betrouwbare indruk van de totaal consumptie van groente en fruit (178).

De HbA<sub>1c</sub> en de nuchtere glucose vormen de hoekstenen voor de “glucosehomeostase”, maar zouden een welkome aanvulling genieten in de vorm van het inschatten van de insuline gevoeligheid aan de hand van de HOMA-IR (Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance), met name indien daarbij tevens rekening wordt gehouden met het pulsatieve karakter van de insuline secretie (180, 181). De nuchtere triglyceriden/HDL-cholesterol ratio is eveneens een maat voor de insuline gevoeligheid en geeft daarmee ook informatie over de aanwezigheid van de zeer atherogene “small dense LDL” partikels (182, 183).

De (high sensitivity) CRP is als acute fase proteïne de hoeksteen van “systemische lage graad chronische inflammatie”, maar kan waarschijnlijk zinnig worden aangevuld met de meting van stabiele isoprostanen in lichaamsvloeistoffen. Isoprostanen zijn prostaglandine-achtige stoffen die worden gevormd door de inwerking

van vrije radicalen op onverzadigde vetzuren die zich bevinden in membraanfosfolipiden. In tegenstelling tot de CRP geven ze een maat voor de aangerichte schade. Hun productie is onafhankelijk van de enzymatische synthese (i.e. via cyclooxygenases en lipoxygenases) van de eicosanoiden (prostaglandinen, thromboxanen, leukotriënen), lipoxines, resolvines, (neuro)protectines (75) en maresines (184). Zo is het isoprostaan 8-iso PG-F2 $\alpha$  een product van arachidonzuur dat beschouwd wordt als een indicator van gegeneraliseerde oxidatieve stress (110, 131, 185-188).

De bovenstaande voorbeelden laten zien dat Klinisch Chemici bij uitstek in de gelegenheid zijn om een rol te spelen in de toenemende belangstelling voor “leefstijl”, omdat leefstijlfactoren tenminste deels in kaart kunnen worden gebracht door de analyse van markers in bloed en urine. Daarbij is het van belang om te focuseren op de vele *oorzaken* die ten grondslag liggen aan de verstoorde interactie tussen ons immuunsysteem en het metabolisme (48, 49), en minder aandacht te besteden aan de *gevolgen* van deze interactie die diep gelegen zijn in de pathofysiologische cascade. Hiermee zou de Klinische Chemie een nog belangrijkere bijdrage kunnen leveren aan het voorkómen van (verder) persoonlijk leed en aan het beteugelen van de kosten in de Gezondheidszorg.

### Conclusies

Het is in de afgelopen jaren duidelijk geworden dat de meeste, zo niet alle, typisch Westerse chronische degeneratieve ziektes een primaire oorzaak vinden in een ongezonde leefstijl en dat chronische systemische lage graad ontsteking hierbij een gemeenschappelijke noemer vormt. Vanuit een evolutionair oogpunt kan het conflict tussen de huidige omgeving en ons Paleolithische genoom worden teruggevoerd naar de groei van onze hersenen en de hieruit voortgekomen intieme relatie tussen inflammatie en metabolisme. Meer aandacht is nodig voor het herstel van de balans tussen de inflammatoire en anti-inflammatoire factoren in onze omgeving, terwijl minder aandacht kan worden besteed aan de *consequenties* van de huidige disbalans, die immers diep gelegen zijn in de pathofysiologische cascade. Bijvoorbeeld, nu we weten waarom “ons cholesterol” abnormaal is, lijkt het logisch om ons meer te richten op het weghalen van de vele oorzakelijke factoren van het metabool syndroom en in mindere mate te focuseren op het medicamenteuse herstel van dit “abnormale cholesterol” en andere symptomen. Klinisch chemici kunnen hierbij behulpzaam zijn omdat belangrijke leefstijlfactoren kunnen worden ontleend aan analyses in lichaamsvloeistoffen. Het oplossen van het conflict tussen de huidige omgeving en ons oeroude genoom is de enige echte effectieve manier om “gezond oud te worden” en daarvoor moeten we terugkeren naar de balans van de Paleolithische tijd, zoals vertaald naar de cultuur van de 21<sup>ste</sup> eeuw.

### Referenties

1. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr* 2005; 25: 391-406.
2. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333-46.
3. 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.
4. 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.
5. Murch O, Collin M, Hinds CJ, Thiernemann C. Lipoproteins in inflammation and sepsis. I. Basic science. *Intensive Care Med* 2007; 33: 13-24.
6. Wendel M, Paul R, Heller AR. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects. *Intensive Care Med* 2007; 33: 25-35.
7. van Leeuwen HJ, Heezius EC, Dallinga GM, Van Strijp JA, Verhoef J, van Kessel KP. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 1359-66.
8. van Leeuwen HJ, van Beek AP, Dallinga-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.
9. Van Amersfoort ES, Van Berkel TJ, Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 379-414.
10. Hudgins LC, Parker TS, Levine DM et al. A single intravenous dose of endotoxin rapidly alters serum lipoproteins and lipid transfer proteins in normal volunteers. *J Lipid Res* 2003; 44: 1489-98.
11. Brown P, Sutikna T, Morwood MJ et al. A new small-bodied hominin from the Late Pleistocene of Flores, Indonesia. *Nature* 2004; 431: 1055-61.
12. Aiello, L. C. and Wheeler, P. The Expensive-Tissue Hypothesis: The Brain and the Digestive System in Human and Primate Evolution. *Curr Anthropol* 2005; 36: 199-201.
13. Leonard WR, Robertson ML, Snodgrass JJ, Kuzawa CW. Metabolic correlates of hominid brain evolution. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2003; 136: 5-15.
14. Broadhurst CL, Cunnane SC, Crawford MA. Rift Valley lake fish and shellfish provided brain-specific nutrition for early Homo. *Br J Nutr* 1998; 79: 3-21.
15. Broadhurst CL, Wang Y, Crawford MA, Cunnane SC, Parkington JE, Schmidt WF. Brain-specific lipids from marine, lacustrine, or terrestrial food resources: potential impact on early African Homo sapiens. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2002; 131: 653-73.
16. Gibbons A. Becoming human. In search of the first hominids. *Science* 2002; 295: 1214-9.
17. Muskiet FA and Kuipers RS. Lessons from shore-based hunter-gatherer diets in East-Africa. In: *Human brain evolution. The influence of freshwater and marine food resources*. SC Cunnane and KM Steward, editors. Wiley-Blackwell, Hoboken, New Jersey USA, 2010. Chapter 5, 77-104. 2010.
18. 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.
19. Muskiet FAJ. Evolutionaire geneeskunde. U bent wat u eet, maar u moet weer worden wat u at. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2005; 30: 163-84 <http://www.nvkc.nl/publicaties/documents/2005-3-p163-184.pdf>.
20. Leonard WR, Snodgrass JJ, Robertson ML. Effects of brain evolution on human nutrition and metabolism. *Annu Rev Nutr* 2007; 27: 311-27.
21. Cunnane SC, Crawford MA. Survival of the fattest: fat babies were the key to evolution of the large human brain. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2003; 136: 17-26.

22. Kaindl AM, Passemard S, Kumar P et al. Many roads lead to primary autosomal recessive microcephaly. *Prog Neurobiol* 2010; 90: 363-83.
23. Williams CA, Dagli A, Battaglia A. Genetic disorders associated with macrocephaly. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 2023-37.
24. Abzhanov A, Kuo WP, Hartmann C, Grant BR, Grant PR, Tabin CJ. The calmodulin pathway and evolution of elongated beak morphology in Darwin's finches. *Nature* 2006; 442: 563-7.
25. Patel NH. Evolutionary biology: how to build a longer beak. *Nature* 2006; 442: 515-6.
26. Fontana L, Klein S, Holloszy JO. Effects of long-term calorie restriction and endurance exercise on glucose tolerance, insulin action, and adipokine production. *Age (Dordr)* 2010; 32: 97-108.
27. Peters A. The selfish brain: Competition for energy resources. *Am J Hum Biol* 2011; 23: 29-34.
28. Yajnik CS. Obesity epidemic in India: intrauterine origins? *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 387-96.
29. Lumbers ER, Yu ZY, Gibson KJ. The selfish brain and the Barker hypothesis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 942-7.
30. Roth G, Dicke U. Evolution of the brain and intelligence. *Trends Cogn Sci* 2005; 9: 250-7.
31. Azevedo FA, Carvalho LR, Grinberg LT et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol* 2009; 513: 532-41.
32. Herculano-Houzel S. Coordinated scaling of cortical and cerebellar numbers of neurons. *Front Neuroanat* 2010; 4: 12.
33. Gabi M, Collins CE, Wong P, Torres LB, Kaas JH, Herculano-Houzel S. Cellular scaling rules for the brains of an extended number of primate species. *Brain Behav Evol* 2010; 76: 32-44.
34. Herculano-Houzel S. Scaling of brain metabolism with a fixed energy budget per neuron: implications for neuronal activity, plasticity and evolution. *PLoS ONE* 2011; 6: e17514.
35. Deaner RO, Isler K, Burkart J, van SC. Overall brain size, and not encephalization quotient, best predicts cognitive ability across non-human primates. *Brain Behav Evol* 2007; 70: 115-24.
36. Colagiuri S, Brand MJ. The 'carnivore connection'--evolutionary aspects of insulin resistance. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 Suppl 1: S30-S35.
37. Cahill GF, Jr., Veech RL. Ketoacids? Good medicine? *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2003; 114: 149-61.
38. Cahill GF, Jr. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr* 2006; 26: 1-22.
39. Hadden DR, McLaughlin C. Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 66-71.
40. Calder PC, Dimitriadis G, Newsholme P. Glucose metabolism in lymphoid and inflammatory cells and tissues. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 531-40.
41. Fall CH. The fetal and early life origins of adult disease. *Indian Pediatr* 2003; 40: 480-502.
42. Koffler M, Kisch ES. Starvation diet and very-low-calorie diets may induce insulin resistance and overt diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1996; 10: 109-12.
43. Kirwan JP, Hauguel-De MS, Lepercq J et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002; 51: 2207-13.
44. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 938-48.
45. Hauguel-De Mouzon S., Guerre-Millo M. The placenta cytokine network and inflammatory signals. *Placenta* 2006; 27: 794-8.
46. de Luca C., Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett* 2008; 582: 97-105.
47. Horng T, Hotamisligil GS. Linking the inflammasome to obesity-related disease. *Nat Med* 2011; 17: 164-5.
48. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-7.
49. Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 923-34.
50. 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.
51. Biddinger SB, Kahn CR. From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes. *Annu Rev Physiol* 2006; 68: 123-58.
52. Sarafidis PA, Bakris GL. The antinatriuretic effect of insulin: an unappreciated mechanism for hypertension associated with insulin resistance? *Am J Nephrol* 2007; 27: 44-54.
53. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol* 2010; 205: 1-13.
54. Kwakkel J, Fliers E, Boelen A. Illness-induced changes in thyroid hormone metabolism: focus on the tissue level. *Neth J Med* 2011; 69: 224-8.
55. Dentice M, Salvatore D. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: local impact of thyroid hormone inactivation. *J Endocrinol* 2011; 209: 273-82.
56. Roos A, Bakker SJ, Links TP, Gans RO, Wolffenbuttel BH. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 491-6.
57. Ruhla S, Weickert MO, Arafat AM et al. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 696-701.
58. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation and fasting hyperinsulinemia). *Endicr J* 2005; 52: 89-94.
59. Surks MI, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 1996; 100: 217-23.
60. Jones DD, May KE, Geraci SA. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 2010; 123: 502-4.
61. Ruhla S, Arafat AM, Weickert MO et al. T3/rT3-ratio is associated with insulin resistance independent of TSH. *Horm Metab Res* 2011; 43: 130-4.
62. Boelen A, Wiersinga WM, Fliers E. Fasting-induced changes in the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Thyroid* 2008; 18: 123-9.
63. Esteve E, Ricart W, Fernandez-Real JM. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr* 2005; 24: 16-31.
64. 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.
65. Ravnskov U. High cholesterol may protect against infections and atherosclerosis. *QJM* 2003; 96: 927-34.
66. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000; 356: 930-3.
67. Kitchens RL, Thompson PA, Munford RS, O'Keefe GE. Acute inflammation and infection maintain circulating phospholipid levels and enhance lipopolysaccharide binding to plasma lipoproteins. *J Lipid Res* 2003; 44: 2339-48.
68. Leigh SE, Foster AH, Whittall RA, Hubbart CS, Humphries SE. Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. *Ann Hum Genet* 2008; 72: 485-98.
69. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 407-20.
70. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Defesche JC, de Meier PH, Smelt AH, Kastelein JJ. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolemia: family tree mortality study. *BMJ* 2001; 322: 1019-23.
71. 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.
72. Solano MP, Goldberg RB. Management of dyslipidemia in diabetes. *Cardiol Rev* 2006; 14: 125-35.

73. Feingold KR, Grunfeld C. The acute phase response inhibits reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 2010; 51: 682-4.
74. Rogers J. The inflammatory response in Alzheimer's disease. *J Periodontol* 2008; 79: 1535-43.
75. Serhan CN, Chiang N. Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus. *Br J Pharmacol* 2008; 153 Suppl 1: S200-S215.
76. Kruizinga, A. G., Westenbrink, S, van Bosch, L. M. C., and Jansen, M. C. J. F. TNO Kwaliteit van leven. De inneming van omega-3 en -6 vetzuren, van vitamines A en E, bij jong volwassenen. Aanvullende berekeningen op basis van voedselconsumptiepeiling 2003. V7451. 2007.
77. Gezondheidsraad 2006. Richtlijnen goede voeding 2006 - achtergronddocument. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatie nr A06/08. [http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/2006/A06\\_08\\_3.pdf](http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/2006/A06_08_3.pdf). 2010.
78. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006; 296: 1885-99.
79. 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.
80. Feskens EJ, Kromhout D. Epidemiologic studies on Eskimos and fish intake. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 683: 9-15.
81. Bang HO, Dyerberg J, Hjoorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976; 200: 69-73.
82. Dyerberg J, Bang HO, Hjerne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 958-66.
83. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S, Vane JR. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 1978; 2: 117-9.
84. Galland L. Diet and inflammation. *Nutr Clin Pract* 2010; 25: 634-40.
85. Anand P, Kunnammakkara AB, Sundaram C et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res* 2008; 25: 2097-116.
86. 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.
87. 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* 2010.
88. Egger G, Dixon J. Obesity and chronic disease: always offender or often just accomplice? *Br J Nutr* 2009; 102: 1238-42.
89. Jimenez-Gomez Y, Lopez-Miranda J, Blanco-Colio LM et al. Olive oil and walnut breakfasts reduce the postprandial inflammatory response in mononuclear cells compared with a butter breakfast in healthy men. *Atherosclerosis* 2009; 204: e70-e76.
90. Mozaffarian D. Trans fatty acids - effects on systemic inflammation and endothelial function. *Atheroscler Suppl* 2006; 7: 29-32.
91. 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.
92. Cani PD, Delzenne NM. Involvement of the gut microbiota in the development of low grade inflammation associated with obesity: focus on this neglected partner. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73: 267-9.
93. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 1546-58.
94. 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.
95. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1505S-19S.
96. He K, Liu K, Daviglius ML et al. Associations of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and fish with biomarkers of inflammation and endothelial activation (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol* 2009; 103: 1238-43.
97. Din JN, Newby DE, Flapan AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease--fishing for a natural treatment. *BMJ* 2004; 328: 30-5.
98. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 404-12.
99. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-87.
100. Peterson CA, Heffernan ME. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women. *J Inflamm (Lond)* 2008; 5: 10.
101. Shea MK, Booth SL, Massaro JM et al. Vitamin K and vitamin D status: associations with inflammatory markers in the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 313-20.
102. Kim DJ, Xun P, Liu K et al. Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 2604-10.
103. Laires MJ, Monteiro CP, Bicho M. Role of cellular magnesium in health and human disease. *Front Biosci* 2004; 9: 262-76.
104. Laires MJ, Monteiro C. Exercise, magnesium and immune function. *Magnes Res* 2008; 21: 92-6.
105. Vertuani S, Angusti A, Manfredini S. The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 1677-94.
106. Benzie IF. Evolution of dietary antioxidants. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2003; 136: 113-26.
107. Pan MH, Lai CS, Dushenkov S, Ho CT. Modulation of inflammatory genes by natural dietary bioactive compounds. *J Agric Food Chem* 2009; 57: 4467-77.
108. Liu S, Manson JE, Buring JE, Stampfer MJ, Willett WC, Ridker PM. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 492-8.
109. Levitan EB, Cook NR, Stampfer MJ et al. Dietary glycemic index, dietary glycemic load, blood lipids, and C-reactive protein. *Metabolism* 2008; 57: 437-43.
110. Holt EM, Steffen LM, Moran A et al. Fruit and vegetable consumption and its relation to markers of inflammation and oxidative stress in adolescents. *J Am Diet Assoc* 2009; 109: 414-21.
111. Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. *J Nutr* 2009; 139: 2365-72.
112. Koren O, Spor A, Felin J et al. Microbes and Health Sackler Colloquium: Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010.
113. 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.
114. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 2079-86.
115. Nakajima T, Honda T, Domon H et al. Periodontitis-associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. *J Periodontol Res* 2010; 45: 116-22.
116. Nakajima T, Yamazaki K. Periodontal disease and risk of atherosclerotic coronary heart disease. *Odontology* 2009; 97: 84-91.
117. Garcia-Bueno B, Caso JR, Leza JC. Stress as a neuro-inflammatory condition in brain: damaging and protective mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 1136-51.
118. Black PH, Garbutt LD. Stress, inflammation and cardiovascular disease. *J Psychosom Res* 2002; 52: 1-23.

119. Huffman KM, Samsa GP, Slentz CA et al. Response of high-sensitivity C-reactive protein to exercise training in an at-risk population. *Am Heart J* 2006; 152: 793-800.
120. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1154-62.
121. Petersen AM, Penkowa M, Iversen M et al. Elevated levels of IL-18 in plasma and skeletal muscle in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2007; 185: 161-71.
122. Roubenoff R. Physical activity, inflammation, and muscle loss. *Nutr Rev* 2007; 65: S208-S212.
123. Roubenoff R. Molecular basis of inflammation: relationships between catabolic cytokines, hormones, energy balance, and muscle. *J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 630-2.
124. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008; 454: 463-9.
125. Simpson N, Dinges DF. Sleep and inflammation. *Nutr Rev* 2007; 65: S244-S252.
126. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 678-83.
127. Irwin MR, Wang M, Ribeiro D et al. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 538-40.
128. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1756-62.
129. Mullington JM, Simpson NS, Meier-Ewert HK, Haack M. Sleep loss and inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 775-84.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. Sackett DL, Strauss S.E., Scott Richardson W, Rosenberg W, Hayness RB. Evidence based medicine. How to practice and teach EBM. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
136. Blumberg J, Heaney RP, Huncharek M et al. Evidence-based criteria in the nutritional context. *Nutr Rev* 2010; 68: 478-84.
137. Mitchell HL, Aggett PJ, Richardson DP, Stowell JD. Food & health forum meeting: evidence-based nutrition. *Br J Nutr* 2011; 105: 322-8.
138. Ames BN, McCann JC, Stampfer MJ, Willett WC. Evidence-based decision making on micronutrients and chronic disease: long-term randomized controlled trials are not enough. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 522-3.
139. Wielders JP, Muskiet FA, van de Wiel A. [Shedding new light on vitamin D - Reassessment of an essential pro-hormone.]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010; 154: A1810.
140. Muskiet FA, van der Veer E, Schuitemaker GE, Wielders JP. Response to: Towards an adequate intake of vitamin D. An advisory report of the Health Council of the Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 655.
141. Weggemans RM, Schaafsma G, Kromhout D. Towards an adequate intake of vitamin D. An advisory report of the Health Council of the Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 1455-7.
142. Rose G, Hamilton PJ, Colwell L, Shipley MJ. A randomised controlled trial of anti-smoking advice: 10-year results. *J Epidemiol Community Health* 1982; 36: 102-8.
143. Rose G, Hamilton PJ. A randomised controlled trial of the effect on middle-aged men of advice to stop smoking. *J Epidemiol Community Health* 1978; 32: 275-81.
144. Makrides M, Gibson RA, Udell T, Ried K. Supplementation of infant formula with long-chain polyunsaturated fatty acids does not influence the growth of term infants. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1094-101.
145. McCann JC, Ames BN. Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 281-95.
146. Simmer K, Schulzke SM, Patole S. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD000375.
147. Simmer K, Patole SK, Rao SC. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD000376.
148. Koletzko B, Lien E, Agostoni C et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med* 2008; 36: 5-14.
149. Cordain L, Miller JB, Eaton SB, Mann N, Holt SH, Speth JD. Plant-animal subsistence ratios and macronutrient energy estimations in worldwide hunter-gatherer diets. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 682-92.
150. Eaton SB, Eaton SB, III, Konner MJ. Paleolithic nutrition revisited: a twelve-year retrospective on its nature and implications. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 207-16.
151. Eaton SB, Eaton SB, III. Paleolithic vs. modern diets--selected pathophysiological implications. *Eur J Nutr* 2000; 39: 67-70.
152. Klonoff DC. The beneficial effects of a Paleolithic diet on type 2 diabetes and other risk factors for cardiovascular disease. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3: 1229-32.
153. 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.
154. Willett WC. Balancing life-style and genomics research for disease prevention. *Science* 2002; 296: 695-8.
155. Hemminki K, Lorenzo BJ, Forsti A. The balance between heritable and environmental aetiology of human disease. *Nat Rev Genet* 2006; 7: 958-65.
156. The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661-78.
157. Rosenberg NA, Pritchard JK, Weber JL et al. Genetic structure of human populations. *Science* 2002; 298: 2381-5.
158. Cauchi S, El AY, Choquet H et al. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *J Mol Med* 2007; 85: 777-82.
159. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2583-9.
160. Gurven, M. and Kaplan, H. Longevity among hunter-gatherers: a cross cultural examination. *Population and Development Review* 33, 321-365. 2007.
161. Hill K, Hurtado AM, Walker RS. High adult mortality among Hiwi hunter-gatherers: implications for human evolution. *J Hum Evol* 2007; 52: 443-54.
162. Bruggink J-W, Garssen J, Lodder B, and Kardal M. Trends in gezonde levensverwachting. CBS. Bevolkingstrends 1e kwartaal 2009. <http://www.cbs.nl/NR/rdonlyres/FEC57CCD-AECC-49E5-AEC7-05BD9A81293D/0/2009k1b15p60art.pdf>. 2010.
163. Quintao EC, Cazita PM. Lipid transfer proteins: past, present and perspectives. *Atherosclerosis* 2010; 209: 1-9.
164. Martin H. Role of PPAR-gamma in inflammation. Prospects for therapeutic intervention by food components. *Mutat Res* 2009; 669: 1-7.
165. Itoh T, Murota I, Yoshikai K, Yamada S, Yamamoto K. Synthesis of docosahexaenoic acid derivatives designed as novel PPARgamma agonists and antidiabetic agents. *Bioorg Med Chem* 2006; 14: 98-108.

166. Itoh T, Yamamoto K. Peroxisome proliferator activated receptor gamma and oxidized docosahexaenoic acids as new class of ligand. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008; 377: 541-7.
167. Bragt MC, Popeijus HE. Peroxisome proliferator-activated receptors and the metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2008; 94: 187-97.
168. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 2747-57.
169. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 151-2.
170. Jump DB. N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 242-7.
171. 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.
172. 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.
173. Harris WS. The omega-3 index: from biomarker to risk marker to risk factor. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11: 411-7.
174. Harris WS. The omega-3 index: clinical utility for therapeutic intervention. *Curr Cardiol Rep* 2010; 12: 503-8.
175. von Schacky C. The Omega-3 Index as a risk factor for cardiovascular diseases. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2011.
176. Flowers MT. The delta9 fatty acid desaturation index as a predictor of metabolic disease. *Clin Chem* 2009; 55: 2071-3.
177. Garcia AL, Mohan R, Koebnick C et al. Plasma beta-carotene is not a suitable biomarker of fruit and vegetable intake in German subjects with a long-term high consumption of fruits and vegetables. *Ann Nutr Metab* 2010; 56: 23-30.
178. Campbell DR, Gross MD, Martini MC, Grandits GA, Slavin JL, Potter JD. Plasma carotenoids as biomarkers of vegetable and fruit intake. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 493-500.
179. Al-Delaimy WK, Ferrari P, Slimani N et al. Plasma carotenoids as biomarkers of intake of fruits and vegetables: individual-level correlations in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 1387-96.
180. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-95.
181. Bergsten P. Pathophysiology of impaired pulsatile insulin release. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 179-91.
182. Hanak V, Munoz J, Teague J, Stanley A, Jr., Bittner V. Accuracy of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio for prediction of the low-density lipoprotein phenotype B. *Am J Cardiol* 2004; 94: 219-22.
183. Bittner V, Johnson BD, Zineh I et al. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts all-cause mortality in women with suspected myocardial ischemia: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J* 2009; 157: 548-55.
184. Spite M, Serhan CN. Novel lipid mediators promote resolution of acute inflammation: impact of aspirin and statins. *Circ Res* 2010; 107: 1170-84.
185. Roberts LJ, Milne GL. Isoprostanes. *J Lipid Res* 2009; 50 Suppl: S219-S223.
186. Halliwell B, Lee CY. Using isoprostanes as biomarkers of oxidative stress: some rarely considered issues. *Antioxid Redox Signal* 2010; 13: 145-56.
187. Pratico D. Prostanoid and isoprostanoid pathways in atherogenesis. *Atherosclerosis* 2008; 201: 8-16.
188. Basu S. Fatty acid oxidation and isoprostanes: oxidative strain and oxidative stress. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010; 82: 219-25.

---

## Summary

*The evolutionary background, cause and consequences of chronic systemic low grade inflammation. Significance for clinical chemistry. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2011; 36: 199-214.*

It is described how an unhealthy lifestyle, via causation of chronic systemic low grade inflammation leads to insulin resistance, the metabolic syndrome and eventually its associated diseases, such as diabetes mellitus type 2, cardiovascular disease, certain cancers, neurodegenerative diseases, pregnancy complications and fertility problems. *Homo sapiens'* sensitivity for the development of insulin resistance traces back to our rapid brain growth in the past 2.5 million years. Our brain ranks high in the energetic hierarchy. When threatened by a glucose deficit, such as during pregnancy and infection, we respond with an inflammatory reaction that causes insulin resistance and is followed by, amongst others, a functional reallocation of energy-rich nutrients and a change in the serum lipoprotein composition. During inflammation the latter aims at the redistribution of lipids, modulation of the immune response and active inhibition of reverse cholesterol transport for damage repair. With the advent of the agricultural revolution and with increasing paste since the industrial revolution, we have introduced numerous false inflammatory triggers in our lifestyle that took us into a state of chronic systemic low grade inflammation. Eventually, this condition leads to the above mentioned typically Western diseases via an evolutionary conserved interaction between our immune system and metabolism. The triggers can roughly be subdivided into an abnormal dietary composition, abnormal microbial flora, insufficient physical activity, stress, insufficient sleep and environmental pollution. The current decrease of the number of life years without chronic disease is rather due to 'nurture' than 'nature', since less than 5% of our chronic diseases are directly attributable to heritable genetic factors. Resolution of the conflict between environment and our ancient genome is the only effective manner to arrive at 'healthy aging' and for this we should return to the balance of the Paleolithic era, as translated to the culture of the 21<sup>st</sup> century. Clinical chemists are pre-eminently capable to play an important role in the increasing attention for 'lifestyle', because lifestyle factors can at least in part be mapped by analyses of markers in blood and urine.