

Vetzuren en menselijke evolutie:

Een bijdrage aan de Evolutionaire Geneeskunde

De voeding en de klinisch chemische en metabole karakteristieken van traditionele bevolkingsgroepen uit de Oost Afrikaanse land-water ecosystemen

De achtergrond van dit proefschrift: Evolutionaire Geneeskunde

Via de nieuwsmedia krijgen we vrijwel dagelijks informatie over nieuw ontdekte erfelijke “afwijkingen” waarbij niet zelden wordt gesuggereerd dat deze “afwijkingen” ten grondslag liggen aan de belangrijkste chronische ziektes waarmee we in de Westerse maatschappij te maken hebben, zoals suikerziekte (diabetes mellitus type 2), hart en vaatziekte, bepaalde vormen van kanker en degeneratieve ziektes van de hersenen, bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer. Vaak eindigt zo’n bericht met de boodschap die in essentie neerkomt op: “Het is momenteel nog te vroeg, maar over een aantal jaren zullen nieuwe geneesmiddelen op de markt verschijnen die deze *foute* genen tot de orde zullen roepen”. Het betreft één van de vele voorbeelden van hoe hoog gespannen onze verwachtingen zijn van het onderzoek van ons genoom¹. Ook van hoezeer we gefocuseerd zijn op het *genezen* van welvaartziektes en hoe weinig we aan de preventie hiervan doen. Merkwaardigerwijs is nagenoeg iedereen het er eveneens over eens dat “Preventieve Geneeskunde” de beste vorm is van Geneeskunde. Het verrichten van genetisch onderzoek is echter “sexy” en daar hebben we veel geld voor over in de vorm van subsidie. Onderzoek naar preventie is daarentegen moeizaam: het proces op weg naar de bovengenoemde welvaartziektes strekt zich uit over tientallen jaren en zolang wachten om te zien of een leefstijlverandering zijn nut bewijst is nagenoeg onuitvoerbaar en onbetaalbaar. Bovendien zijn interventies in onze leefstijl doorgaans niet te patenteren, treden we bij voorkeur niet teveel in de privacy van een ander, en lijden we aan de mismoeidige gedachte dat “mensen toch niet willen afvallen en ook al niet willen stoppen met roken als je ze op de gevaren wijst”.

De berichtgevingen over de ontegenzeggelijk indrukwekkende resultaten van het genetisch onderzoek gaan er in hun enthousiasme aan voorbij dat de leefomstandigheden (“conditions of existence”) reeds door Charles Darwin (1809-1882) als de verreweg meest belangrijke factoren werden beschouwd in de evolutie. Darwin heeft ons geleerd dat de evolutie gedreven wordt door de selectie (“survival”) van dié individuen en soorten die het best zijn aangepast (“fittest”; dus nadrukkelijk niet een synoniem van het Nederlandse “fit”) aan hun omgeving zodat zoveel mogelijk nageslacht kan worden voortgebracht. De primaire invloed van ons erfelijk materiaal in bovengenoemde typisch Westerse “welvaartziektes” is dan ook

¹ Het genoom is ons totaal aan erfelijk materiaal (ons “DNA”).

gering: de meeste, zo niet alle, met veel ophef aangekondigde, genetische “afwijkingen” in de mens waren reeds onder ons toen *homo sapiens* zo’n 160.000 jaar geleden ergens in Oost-Afrika ontstond en dus ook toen zo’n 100.000 jaar geleden de uittocht uit Afrika begon. Uitzondering vormen de zeldzame “angeboren genetische fouten”, die minder dan 5% van alle ziektes veroorzaken. Daarentegen wordt geschat dat zo’n 90% van de patiënten met diabetes mellitus type 2, 80% van de patiënten met hart en vaatziekte, en 70% van de patiënten met een beroerte en met dikke darmkanker kunnen worden voorkómen als we meer aandacht besteden aan onze voeding, overgewicht, inactiviteit en roken. Het betreft de zogenaamde “verworven ziektes” waarbij de omgeving de primaire rol speelt. Uiteraard bestaan er tussen mensen genetische verschillen in de gevoeligheid voor de omgevingsfactoren die een rol spelen bij het ontstaan van welvaartsziektes. Het zijn deze *verschillen* in gevoeligheid die met veel ophef worden aangekondigd. Die ophef onttrekt onze aandacht van de primaire rol van de omgeving. Dat de oorzakelijke rol van ‘foutieve’ genen schromelijk wordt overdreven wordt pakkend weergegeven door de uitspraak dat “onze genetica het pistool laadt, maar dat het de omgeving is die de trekker overhaalt”. Als we maar doorgaan met het veranderen van onze omgeving zal zelfs de meest zwaar afgestelde trekker uiteindelijk afgaan.

Algemeen wordt gesteld dat ons genoom sinds de Steentijd (“Paleolithische tijd”: 2,5 miljoen tot 10.000 jaar geleden) nagenoeg niet is veranderd, hetgeen betekent dat we in essentie genetisch gelijk zijn aan onze voorouders die toen leefden. Gezien de snelheid waarmee de “typisch Westerse” ziektes zich hebben verspreid, en zich tegenwoordig verspreiden in de voormalige ontwikkelingslanden, zullen maar weinigen beweren dat in die korte tijd iets wezenlijks is veranderd in ons genoom. Het is dan ook op het conto van onze eigenhandige verandering van de omgeving dat de volstrekt normale genen die verantwoordelijk worden gehouden voor onze typisch Westerse ziektes momenteel niet meer goed functioneren. Dit wordt door wetenschappers die zich bezig houden met de “Evolutionaire Geneeskunde”² bedoeld als ze spreken over een slechte afstemming tussen de door onszelf veranderde omgeving (waaronder onze voeding) en ons oeroude genoom. Het hieruit voorkomende conflict begon met de landbouwrevolutie (ongeveer 10.000 jaar geleden) en is in een stroomversnelling geraakt sinds de industriële revolutie (zo’n 100-200 jaar geleden).

Wat weinig bekend is, is dat, afgelezen aan hun botten, de gezondheid van de mensen die de landbouwrevolutie begonnen aanvankelijk verslechterde. Dit verlies werd echter gecompenseerd door het feit dat deze landbouwers meer kinderen kregen dan de hen omringende jager-verzamelaars. Daarmee bood de omschakeling van jagen-verzamelen naar landbouw en veeteelt een netto evolutionair voordeel, ondanks de afgenomen gezondheid en levensverwachting. Een vergelijkbare

² In de evolutionaire geneeskunde (in het Engels ook wel *Darwinian Medicine* genoemd) worden de ziekten van de mens verklaard vanuit de evolutietheorie.

paradox³ is ontstaan sinds de industriële revolutie. Het zijn vooral de hygiënische maatregelen, het terugdringen van infecties (met name kinderziekten), hongersnoden en oorlogen, een toegenomen welvaart en de behandeling van chronische degeneratieve aandoeningen (“ouderdomsziekten”) die hebben geleid tot onze nog steeds toenemende levensverwachting. Wat hierbij echter zelden wordt belicht is dat er sinds de industriële revolutie een afname is van het aantal jaren dat we zonder chronische ziekte leven. De toegenomen levensverwachting sinds de industriële revolutie overschaduwde daarmee het toegenomen aantal jaren met chronische degeneratieve aandoeningen. Vanuit een evolutionair oogpunt zijn er nagenoeg geen nadelen aan deze ouderdomsziekten verbonden, omdat ze meestal optreden ver na het bereiken van de reproductieve leeftijd. Dit ondanks het feit dat de gemiddelde leeftijd voor het krijgen van kinderen in Westerse landen inmiddels is verschoven naar rond het dertigste levensjaar. Onderzoekers hebben berekend dat de eliminatie van alle risicofactoren voor de belangrijkste ouderdomsziekten de levensverwachting met slechts 4 jaar zal doen toenemen. Evolutionair geneeskundigen benadrukken dan ook dat de werkelijke winst is te behalen in een toegenomen aantal jaren in goede gezondheid zonder chronisch degeneratieve ouderdomsaandoeningen aan het eind van onze levenscyclus (“healthy aging”). Dit is niet alleen gunstig voor het betreffende individu, maar tevens de enige werkelijk effectieve manier waarop we de kosten in de Gezondheidszorg kunnen beheersen zonder de kwaliteit hiervan aan te tasten.

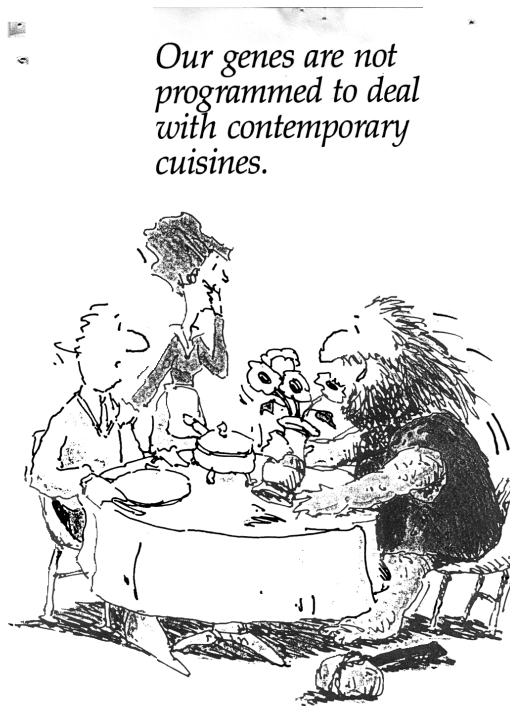
De consequenties van reductionistisch denken

Een tweede wijdverspreide misvatting is dat “de wetenschap het wel zal oplossen”. Dat is, met alle bijbehorende tekortkomingen, ook inderdaad vaak het geval, tenminste als we het hebben over “behandeling”. Maar in werkelijkheid weten we vanwege haar enorme complexiteit nog maar weinig van de ons omringende natuur en dat komt vooral treffend naar voren in het onderzoek van onze Voeding. Dat is meer dan “jammer” omdat dit precies de discipline is die zich in hoge mate leent voor preventie. In de ons omringende natuur heeft alles met alles te maken, maar in ons onderzoek van deze natuur dienen we vanwege de beperkingen van de menselijke geest sterke vereenvoudigingen te hanteren, hetgeen ook wel met “reductionisme”⁴ wordt aangeduid. Om zeer goede redenen hebben we voor de interpretatie van de resultaten in Medisch onderzoek objectieve normen geformuleerd, hetgeen we “Evidence Based Medicine” noemen en in de Voedingswetenschap “Evidence Based Nutrition”. Daarbij is het hoogste niveau van “bewijs” dat we kunnen bereiken het “gerandomiseerde onderzoek”, waarbij de onderzochte personen in twee willekeurig gekozen subgroepen worden opgedeeld. De ene groep krijgt dan bijvoorbeeld een geneesmiddel en de andere een nepstof

³ Schijnbare tegenstelling

⁴ De tegenhanger van “reductionisme” heet in de biologie de “systeembioologie”. Dit is de wetenschap die biologische systemen tracht te bestuderen in hun volledige complexiteit.

(“placebo”). Noch de proefpersonen, noch de onderzoekers, weten wie wat krijgt en na een afgesproken tijd kijken we welke groep nu het meeste baat had van de behandeling. In het gunstigste geval is de actieve stof beter dan het placebo. Deze benadering is uitermate geschikt voor het evalueren van een geneesmiddel, maar veel complexer ligt het als we te maken hebben met een stof die we uit de omgeving dienen te verkrijgen, zoals een voedingsstof. Want zo’n “nutriënt” staat immers nooit op zichzelf. Het is onderdeel van een systeem, want we eten niet die ene stof: we eten een stuk vlees, of een tomaat waarin deze stof een functie vervult. In die tomaat zitten miljoenen stoffen en die hebben allemaal met elkaar te maken. Ze maken onderdeel uit van een levend systeem, zoals wijzelf: onze voeding leeft! Momenteel zou je echter niet direct op die gedachte komen als je kijkt naar een witte boterham belegd met een plak vlees of besmeerd met margarine en jam, want elk van deze samenstellende componenten staan, door o.a. het vetmesten van ons vee met granen in plaats van grassen en onze bewerkingen van de oorspronkelijke granen (malen, raffineren), olie bevattende zaden (persen, raffineren) en vruchten (bewerken, toevoegen suikers, conserveermiddelen), ver van de natuur. De Paleolithische mens zou het niet herkennen als iets eetbaars (Figuur 1).



Figuur 1. Dit Figuur sierde de kافت van het maandblad van de Medische Faculteit van de University of California San Francisco rondom mei 1986. Het verwees naar een lezing over onze oervoeding die in de UCSF was gehouden door Prof. Dr. S. Boyd Eaton.

Als je de effecten van een nutriënt in de mens wil bestuderen, dien je dat dus vanwege de door onszelf opgelegde normen⁵ in principe te doen volgens de regels van de “Evidence Based Medicine”, dus via dat “gerandomiseerde onderzoek”. Maar we kennen niet exact de dosering, laat staan dat we goed weten in welke verhoudingen de bestudeerde stof dient te staan ten opzichte van de miljoenen andere stoffen die deel uitmaken van dat “levende” systeem dat onze voeding is, of beter gezegd: onze voeding vroeger was. Ook vervult zo’n nutriënt in ons lichaam vele functies en dat is dus anders dan wat we willen met een geneesmiddel waarbij we meestal mikken op een enkele functie en niet de functies die je op de koop toe moet nemen (bijwerkingen). De vele hieruit voortkomende doseringen, combinaties van nutriënten en te onderzoeken functies zijn menselijkerwijs niet te bestuderen, nog afgezien van het feit dat dergelijk onderzoek niet is te betalen.

De oplossingen die de huidige Voedingswetenschap op basis van “gerandomiseerd onderzoek” met een enkel nutriënt levert draagt dan ook het gevaar in zich dat het vastgestelde gunstige effect van die ene dosering van die ene stof (b.v. vitamine D) op de bestudeerde ziekte (b.v. osteoporose), ook gepaard gaat met bijwerkingen (b.v. meer nierstenen). Want als je hier drukt gaat ergens anders iets omhoog en wel op een plaats die je niet had verwacht. Misschien hadden we met de inname van meer vitamine D ook meer water moeten drinken, de inname van koolhydraten moeten verlagen en meer groente en fruit moeten eten, zodat er meer doorstroming was, meer vitamine K₂ werd gemaakt door de bacteriën in onze dikke darm, de urine minder zuur werd, we minder calcium gingen uitscheiden en uiteindelijk die nierstenen dus niet zo snel konden ontstaan. Dit voorbeeld is overigens verre van toevallig of irreëel, want de bovengenoemde combinatie van leefstijlfactoren waren inderdaad aanwezig in de vroegere tijd. We dienen dus een beetje een idee te hebben over wat de verhoudingen tussen onze voedingsstoffen dienen te zijn, hetgeen we ook wel aanduiden als “de balans”. Het betreft de balans tussen onze voedingsstoffen, maar ook tussen de hoeveelheid voeding, fysieke activiteit, de mate van stress en het aantal uren dat we dienen te slapen. Al deze balansen liggen verankerd in onze evolutie zoals die plaats vond in een bepaalde omgeving en die ons gemaakt heeft tot wat we waren, maar nu niet meer zijn. Darwin leerde ons dat er eerst een omgeving was en dat daarop een aangepast organisme tot stand kwam, zoals bijvoorbeeld geïllustreerd door de verschillende snavels van zijn legendarische Galapagos vinken. Tijdens het allergrootste grootste deel van de evolutie op deze aarde was de omgeving er niet bij de gratie van de mens: *wij* zijn ontstaan bij de

⁵ Dit heet ook wel een “wetenschappelijk paradigma”: een complex geheel van opvattingen, methoden en vraagstellingen, dat de wetenschappelijke gemeenschap van een bepaald tijdvak een idee geeft van wat de belangrijke vragen zijn, en hoe die opgelost moeten worden. Indien de wetenschappelijke inzichten over een onderwerp plotseling veranderen spreekt men vervolgens van een “paradigma shift”.

gratie van de omgeving, waarmee niet de huidige omgeving wordt bedoeld, maar de oeromgeving van onze verre voorouders.

Terug naar vroeger, zoals vertaald naar de normen van de 21^{ste} eeuw

De snelle opkomst van Westerse ziektes leert ons dat we fouten hebben gemaakt in de bovengenoemde balans. Zoals gezegd, er zijn maar weinigen die zullen beweren dat in die korte tijd iets wezenlijks is veranderd in ons genoom. Vanwege de vele fouten die we hebben geïntroduceerd bestaat er dus ook niet één of andere “magic bullet”, zoals “eet een beetje meer vis en dan komt alles wel goed”. We zouden dus eigenlijk terug moeten naar de balans van het verleden, maar dan wel met het behoud van de cultuur van de 21^{ste} eeuw. Daarbij dienen we de ongunstige leefomstandigheden van destijds te vermijden, zoals infectieziektes, honger en geweld. Vooral de uitbanning van deze ongunstige omstandigheden hebben, samen met de Gezondheidszorg, gemaakt dat we in de huidige Westerse maatschappij gemiddeld veel langer leven dan onze voorouders en de mensen in de huidige ontwikkelingslanden. We worden echter niet gezond oud, sterker nog, ons aantal jaren in gezondheid daalt en dat is nu precies waar het hier om gaat.

Het doel van dit proefschrift

Het doel van dit proefschrift is dan ook om een bijdrage te leveren aan het “gezond oud worden”. Hierbij stellen we ons vooral de vraag hoe die balans in de leefstijl van onze voorouders nu eigenlijk was. In dit proefschrift hebben we getracht om bepaalde aspecten van de voedingsbalans te reconstrueren waarmee we in de evolutie zijn geworden wat we waren, maar wat we vanwege onze eigenhandige veranderingen in de omgeving momenteel niet meer zijn. We focussen vooral op vetzuren, hetgeen onderdelen zijn van het vet dat we eten, maar ook de vetten die we in ons lichaam zelf maken. Ons onderzoek volgde de gedachte van de Evolutionaire Geneeskunde, hetgeen een jonge discipline is die in zijn activiteiten gebruik maakt van de kennis van vele andere disciplines. Het betreft vooral enkele onderdelen van de klassieke Geneeskunde, zoals de Fysiologie (leer van de normale levensverrichtingen), Pathofysiologie (leer van de abnormale levensverrichtingen), Epidemiologie (leer van de ziekteverspreiding), Genetica (ons erfelijk materiaal) en de modernere Epigenetica (o.a. hoe onze genen worden aangedreven door de omgeving), maar ook disciplines die normaliter in de Geneeskunde minder intensief worden bestudeerd zoals de Evolutieleer, de vergelijkende Biologie, de Archeologie en de Antropologie.

Voor de meer dan geïnteresseerde leek: wat er in de diverse hoofdstukken staat

Concreet is in het eerste deel van dit proefschrift (**Hoofdstukken 1 en 2**) gewerkt aan de reconstructie van de voedingssamenstelling van onze Paleolithische voorouders. In het tweede deel (**Hoofdstukken 3-6**) doen we verslag van het onderzoek dat we deden aan mensen die er nog een (zo goed als) traditionele leefwijze op nahouden, zoals bijvoorbeeld de Hadzabe in Tanzania (Oost-Afrika), die behoren tot één van de laatste volkeren die nog jagen en verzamelen, en de Maasai, een tevens in Oost Afrika levend zeer traditioneel herdersvolk. In het laatste

deel (**Hoofdstukken 7 en 8**) belichten we de mechanismen die ten grondslag zouden kunnen liggen aan de waargenomen verschillen.

De reconstructie van de voeding van onze voorouders uit de Steentijd is gebaseerd op berekeningen waarbij we zijn uitgegaan van een aantal jager-verzamelaar strategieën (b.v. het jagen op enkel landdieren of jagen-verzamelen in het land-water ecosysteem) van onze voorouders, een bepaalde fysieke activiteit en de samenstelling van de voedingsproducten zoals die deels in de literatuur beschreven staan, maar ook deels door onszelf zijn vastgesteld in het onderzoek in Oost-Afrika. Om een uitspraak te kunnen doen over de omgeving waarin onze voorouders opgroeiden voerden we eerst een uitgebreide literatuurstudie uit (**Hoofdstuk 1**). Vanuit verschillende disciplines, waaronder de wetenschappen van het Paleo-milieu, de vergelijkende Anatomie, de Archeologie, de Antropologie, de Pathofysiologie, de Epidemiologie en uit isotopen onderzoek, blijkt dat onze voorouders altijd dicht in de buurt van water hebben geleefd. Een opvallende conclusie van deze literatuurstudie is dan ook dat we momenteel weinig oog hebben voor de sterke aanwijzingen dat onze voorouders een deel van hun voedsel betrokken uit het water. Onze voorouders worden bij voorkeur voorgesteld als heldhaftige jagers, die met speren op grootwild jaagden en met vuistbijlen schedels en pijpbeenderen kraakten om aan hersenweefsel en beenmerg te komen. Dat er veel botten zijn gevonden met daarop de inkepingen en snijsporen van vuistbijlen betekent nog niet dat onze voorouders enkel op de grote graseters van de savanne jaagden. Daarom besluiten wij de literatuurstudie met de conclusie dat *tot het tegendeel bewezen is*, de voeding van onze voorouders, die in de nabijheid van het water leefden, ook bestond uit bijvoorbeeld vis en schelpdieren.

In het daaropvolgende hoofdstuk (**Hoofdstuk 2**) hebben we een reconstructie gemaakt van de Paleovoeding. Voor deze reconstructie hebben we gebruik gemaakt van de natuurlijke producten die, soms ook nu nog, in Oost-Afrika wijdverspreid verkrijgbaar waren voor consumptie. Het resultaat was een voeding met een hoger eiwit en vetgehalte, maar een lager koolhydraat gehalte in vergelijking met wat er tegenwoordig gegeten wordt door de “gemiddelde” Nederlander. De Paleovoeding lijkt voor wat betreft de hoge eiwit (gemiddeld 27 energie%, en%) en vet (34 en%) gehalten en het lage koolhydraat gehalte (39 en%) nog het meest op het South-Beach dieet (eiwit 26 en%, vet 40 en% en koolhydraat 33 en%). Ook het Atkins dieet (eiwit 29 en%, vet 62 en% en koolhydraten 9 en%) is een hoog-eiwit voeding, maar in dit dieet gaat de hoge vetinname ten koste van de inname van groente en fruit, die o.a. rijk is aan koolhydraten, vitaminen, mineralen en vele andere bioactieve stoffen. Een duidelijk verschil met het Atkins dieet en bovendien met de huidige aanbevelingen van de American Heart Association (AHA) ligt in de kwaliteit van het gegeten vet. In het Atkins dieet ligt de nadruk op verzadigd en enkelvoudig onverzadigd vet, terwijl de AHA aanbeveelt om de inname van verzadigd vet onder de 7 en% te houden en 5-10 en% van het meervoudig onverzadigde vetzuur linolzuur (LA; o.a. aanwezig in zonnebloemolie) te consumeren. De gereconstrueerde Paleovoeding laat echter een relatief hoge inname van verzadigd vet (gemiddeld 12 en%) zien, met daarbij juist een lage inname (<5 en%) van LA, waarbij de lage linolzuur inname

gecompenseerd wordt door een hoge inname van de “lange keten” meervoudig onverzadigde ω 3-“vis”-vetzuren, zodat de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren boven de 10 en% ligt. De berekende inname van deze “lange keten” meervoudig onverzadigde ω 3-“vis”-vetzuren uit het Afrikaanse land-water ecosysteem is daarmee ongeveer gelijk aan wat de Eskimo's in Groenland hieraan eten en dat is ongeveer 100 maal meer dan wat de gemiddelde Nederlander hiervan at in 2003 (84 mg). Daarbij is het belangrijk om te weten dat een te lage inname van deze ω 3-“vis”-vetzuren een intussen bewezen causaal verband heeft met hart en vaatziekten en met depressie, terwijl een te lage inname van de ω 3-“vis”-vetzuren door pasgeborenen in verband wordt gebracht met een suboptimale ontwikkeling van de hersenen.

Om de biochemische effecten van de inname van de door ons gereconstrueerde samenstelling van de Paleovoeding nader te evalueren, deden we onderzoek onder enkele traditioneel levende stammen die in Oost-Afrika nog aanwezig zijn. Die wonen in Tanzania en waren nog niet in aanraking gekomen met de Westerse voedselketens. Het overgrote deel van hun voedsel bestond uit lokale natuurlijke producten, waaronder met name veel groente, fruit en vis. In overeenstemming met de verwachting toonden wij in hun moedermelk (**Hoofdstuk 3**) hoge gehalten lange keten meervoudig onverzadigde vetzuren aan. Terwijl vissen afkomstig uit de Noordzee voornamelijk meervoudig onverzadigde vetzuren uit de ω 3-serie bevatten (met name eicosapentaenzuur, EPA; en docosahexaenzuur, DHA), bleken de Afrikaanse vissen uit zowel het zoet- als het zoutwater milieu lagere EPA gehalten te bevatten. Naast hoge gehalten DHA bevatten ze ook hoge gehalten aan de ω 6-vetzuren (met name arachidonzuur, AA).

In een daaropvolgende studie (**Hoofdstuk 4**) toonden we aan dat de hoge gehalten van DHA en AA in de Afrikaanse vissen ook terug te vinden waren in de rode bloedcellen die we hadden geïsoleerd uit het bloed van gezonde proefpersonen. Het bleek dat de gemeten DHA waarden in de rode bloedcellen van sommige viseters vergelijkbaar waren met de door andere wetenschappers aangedragen optimale waarden voor de bescherming tegen psychiatrische aandoeningen en hart- en vaatziekten. De DHA inname van de moeders was in een bepaalde populatie zo hoog dat ze bij de geboorte van hun kinderen hogere DHA gehalten in hun rode bloedcellen hadden dan hun pasgeboren kinderen. Deze opzienbarende nieuwe vondst staat daarmee in tegenstelling tot de situatie in Westerse vrouwen, die door hun lage DHA inname tijdens de zwangerschap interen op hun DHA voorraden. Bij de bevalling hebben de meeste Westerse moeders zelfs een lagere DHA status⁶, dan hun kinderen. Deze zogenaamde ‘maternale DHA depletie’ is in verband gebracht met het optreden van depressies tijdens en na de zwangerschap. Uiteindelijk bundelden we de uitslagen van alle door ons tot nog toe uitgevoerde onderzoeken onder vrouwen met verschillende innamen van DHA, om tot de conclusie te komen

⁶ Met (DHA) “status” wordt bedoeld de hoeveelheid (DHA) die in het lichaam zit.

dat de relatie tussen sommige vetzuren niet zo eenduidig is als dat het aanvankelijk leek. Zo toonden we aan dat bij een lage DHA status de AA status ook laag blijft. Als de DHA status stijgt, stijgt ook de AA status tot dat een constante AA status wordt bereikt. Echter als de DHA status nog verder stijgt wordt vanaf een bepaalde DHA status de AA status onderdrukt. Deze complexe relatie tussen DHA en AA speelt mogelijk een rol in de soms controversiële uitkomsten van de onderzoeken die tot nu toe met beide vetzuren zijn gedaan. De gevonden relatie is mogelijk belangrijk, omdat het onderdrukken van de AA status door het uit vis afkomstige EPA en DHA, ontstekingsreacties kan onderdrukken. Lang voortdurende lichte ontstekingsreacties worden in toenemende mate gezien als de belangrijkste *oorzaak* van het ontstaan van onze typisch Westerse ziektes, waaronder hart en vaatziekten, depressie en de ziekte van Alzheimer.

In **Hoofdstuk 5** hebben we in een studie van doodgeboren kinderen onderzocht of bij een hoogfrequente visinname door de moeder ook de hersenen, de lever en het vetweefsel een hoger gehalte van de eerder genoemde vetzuren AA en DHA bevatten. Zoals gezegd bevat de lokale Afrikaanse vis hoge AA en DHA gehalten. In vergelijking met studies die in het verleden onder Westerse kinderen waren uitgevoerd, vonden we in de hersenen en het vetweefsel van deze Afrikaanse kinderen hogere gehalten DHA, maar juist iets lagere gehalten aan AA. Dit komt dus overeen met de eerder in de rode bloedcellen en navelstrengen aangetoonde competitie tussen AA en DHA bij een hoge DHA inname. Bovendien vonden we in de Afrikaanse kinderen veel lagere gehalten linolzuur (LA, de precursor van AA). LA zit voornamelijk in plantaardige oliën en het ziet er in toenemende mate naar uit dat de grote hoeveelheid LA in onze Westerse voeding mede verantwoordelijk is voor onze lage EPA+DHA status, omdat LA de synthese van EPA en DHA uit hun precursor (α -linoleenzuur; ALA) remt en ook omdat LA de inbouw van EPA en DHA in onze weefsels remt.

In **Hoofdstuk 6** beschrijven we ons onderzoek naar de samenstelling van het onderhuidse vetweefsel van het kind tijdens de zwangerschap. Het onderhuidse vetweefsel dient als opslagplaats voor de eerder genoemde vetzuren zoals LA, AA en DHA. Vlak na de geboorte drinkt het kind nog maar weinig melk en sommige wetenschappers veronderstellen dat in deze belangrijke periode het vetweefsel van het kind niet alleen de belangrijkste bron is voor het opwekken van energie maar ook van de AA en DHA die nodig zijn voor de ontwikkeling van de hersenen. De hersenen ondergaan rondom de geboorte een enorme groei (de zogenaamde groeispurt) en dat vergt een forse aanvoer van AA en DHA. Ons onderzoek bevestigt dat het vetweefsel van het pasgeboren kind grote hoeveelheden AA en DHA bevat. Ook was al bekend dat gedurende de zwangerschap zowel de hoeveelheid vet in het kind alsook het vetgehalte van het vetweefsel (vetweefsel bestaat immers ook voor een groot gedeelte uit water) toeneemt. Wat wij vanwege ons onderzoek daarin kunnen nuanceren is dat er tijdens de aangroei van het vet in de baby eigenlijk geen verdere stijging van AA en DHA in het vetweefsel plaatsvindt, maar dat met name nog veel verzadigde vetzuren in het vetweefsel worden opgenomen. Eerdere onderzoekers hadden vastgesteld dat er weliswaar

geleidelijk meer vet kwam, maar waren ervan uitgegaan dat het vet steeds dezelfde samenstelling bleef houden. Zowel de onverzadigde als de verzadigde vetzuren namen weliswaar in absolute hoeveelheden toe, maar doordat de verzadigde vetzuren wel 100 keer meer toenamen, werden de meervoudig onverzadigde vetzuren verdund. Door dit onderzoek beschikken we nu over betere schattingen van de totale hoeveelheden van de belangrijke vetzuren AA en DHA die een kind bij de geboorte in het vetweefsel heeft. Andere onderzoekers hadden al eens beschreven hoeveel AA en DHA zich bevinden in organen zoals de hersenen, de lever, de spieren, de huid en de botten van een pasgeboren kind. Door hun informatie met die van ons te combineren konden we uitrekenen hoeveel AA en DHA een pasgeboren kind in totaal bevat. Dit is bijvoorbeeld belangrijk bij het geven van flesvoeding aan prematuur (te vroeg) geboren kinderen, omdat nu kan worden ingeschat hoe groot hun tekort is aan AA en DHA in vergelijking met een a term (op tijd) geboren kind.

In **Hoofdstuk 7** gaan we verder in op de onderliggende mechanismen van onze bevindingen zoals beschreven in Hoofdstukken 2 en 3. Daar zagen we namelijk dat er vaak grote verschillen waren tussen de vetzuursamenstelling van de rode bloedcellen van zwangere vrouwen en niet-zwangere vrouwen, en ook tussen mensen die veel en weinig vis aten. En in het laatste geval waren de verschillen niet enkel terug te voeren op verschillen in de gehalten van vetzuren die afkomstig zijn uit de vis. Om te onderzoeken hoe deze verschillen konden worden verklaard moesten we dieper ingaan in de mechanismen die we gebruiken voor het maken van vetzuren in ons lichaam. In dit hoofdstuk richtten we ons juist niet op AA en DHA, maar op de andere vetzuren, namelijk de al eerder genoemde verzadigde vetzuren (b.v. palmitinezuur, dat veel in dierlijk vet zit), maar ook op de enkelvoudig onverzadigde vetzuren (b.v. oliezuur, dat veel in olijfolie zit). De verzadigde en enkelvoudig onverzadigde vetzuren kunnen we, in tegenstelling tot de meervoudig onverzadigde vetzuren zoals LA, AA en DHA, zelf maken uit stoffen zoals glucose. We kunnen ze echter niet alleen uit suikers maken, maar bijvoorbeeld ook uit brokstukken van AA en DHA die ontstaan als de lever deze afbreekt. Met andere woorden, de belangrijkste fabriek in ons lichaam: de lever, kan wel verzadigde en onverzadigde vetzuren maken uit suikers en andere stoffen, maar kan dat niet voor AA en DHA.

Wat we in Hoofdstuk 7 lieten zien is dat de zwangere vrouw meer verzadigde en enkelvoudig onverzadigde vetzuren leek te maken dan de niet-zwangere vrouw. Dit zou een logische aanpassing zijn om ervoor te zorgen dat haar groeiend kind tijdens de zwangerschap veel vet via de placenta krijgt aangevoerd. Wij suggereerden dat een verhoogde aanmaak van deze vetzuren wel eens veroorzaakt zou kunnen worden door de veranderde gevoeligheid voor het hormoon insuline. Insuline zorgt ervoor dat suikers vanuit het bloed worden opgenomen in de cellen van het lichaam, maar ook dat suikers in de lever worden omgezet in vet. Nu is het bekend dat de zwangere vrouw vooral aan het eind van de zwangerschap ongevoeliger wordt voor insuline. Dit maakt dat de glucose verminderd door haar eigen cellen worden opgenomen en derhalve naar het nu snel groeiende kind wordt getransporteerd. Tegelijkertijd blijft de lever ook nog eens glucose maken en daarnaast ook vet. Het vetweefsel draagt

ook zijn steentje bij door constant vetzuren af te geven. Deze bijzondere toestand wordt dus veroorzaakt doordat de moeder ongevoelig wordt voor insuline en daarmee bouwt ze het kind tegen het eind van de zwangerschap razendsnel op.

In overeenstemming met bovenstaande hypothese vonden we dat in de rode bloedcellen van zwangere vrouwen en van hun groeiende foetus het aandeel van de verzadigde en enkelvoudig onverzadigde vetten hoger was dan in vrouwen en kinderen 3 maanden na de bevalling. In vrouwen die een zwangerschapsvergiftiging opliepen (zogenoemde pre-eclampsie) ontdekten we soortgelijke verschillen, met dien verstande dat deze vrouwen nog meer verzadigde en onverzadigde vetzuren leken te maken dan hun gezonde tegenhangers. Dit klopt precies met de veronderstelling dat juist vrouwen die veel te ongevoelig worden voor insuline tijdens de zwangerschap een verhoogde kans hebben op een zwangerschapsvergiftiging, maar ook op zwangerschapsdiabetes. Met deze opgedane kennis keken we ook nog eens naar de samenstelling van moedermelk. Immers, aan het eind van de zwangerschap wordt een zwangere steeds ongevoeliger voor insuline en zal haar lever onder invloed van de hoge gehalten insuline steeds meer verzadigde en onverzadigde vetzuren maken. Hierbij verwachtten we met name in de moedermelk die kort na de bevalling werd afgenomen (colostrum), hogere gehalten aan verzadigde en enkelvoudig onverzadigde vetzuren die door de lever waren aangemaakt en verwachtten we dat deze hoge gehalten in de loop van de lactatieperiode weer zouden afnemen. Inderdaad bleken er in de melk 2 dagen na de bevalling veel meer enkelvoudig onverzadigde vetzuren te zitten dan 2 of 6 weken later, waarbij de hoeveelheden van deze vetzuren na een a terme geboorte nog weer hoger lagen dan na een premature geboorte. Dus ook in de melk konden we de tekenen van de insuline ongevoeligheid in de late zwangerschap terugvinden.

In **Hoofdstuk 8** bespreken we de gevaren van verzadigd vet en koolhydraten bij het ontstaan van hart- en vaatziekten aan de hand van een literatuurstudie (een zogenaamd “review”). Het Nederlandse Voedingscentrum waarschuwt ons al jaren voor de gevaren van vet, aanvankelijk met acties zoals “Let op Vet” en momenteel nog steeds met “Verzadigd=Verkeerd” en “Onverzadigd=Oké.” Vanuit het perspectief van onze oervoeding zijn deze stellingnames echter bepaald onlogisch. Onze voorouders aten waarschijnlijk juist vrij veel vet en ook veel verzadigd vet. Het vet in moedermelk bestaat bovendien voor meer dan 50% uit verzadigd vet en dat kan nagenoeg niet worden veranderd door de moeder anders te laten eten. Het is puur onlogisch dat een kind na het spenen, conform de aanbevelingen van degelijke instanties, in een keer zou moeten overgaan naar een “zo laag mogelijke inname van verzadigd vet”.

Toch is het publiek en de medische wetenschap er al sinds de helft van de vorige eeuw van overtuigd dat de consumptie van vet en vooral verzadigd vet in hoge mate verantwoordelijk is voor de stijging van het aantal te dikke mensen, de stijging van het aantal mensen met suikerziekte en vooral de stijging van het aantal mensen met hart- en vaatziekte. In een onlangs gepubliceerd onderzoek werd deze relatie tussen verzadigd vet en hart- en vaatziekten ontkracht. De auteurs hadden alle tot nog toe

uitgevoerde onderzoeken gecombineerd en concludeerden dat het netto effect van de inname van verzadigd vet op hart- en vaatziekten nul was. Daarentegen toonden ze juist aan dat de inname van koolhydraten, met name koolhydraten met een zogenaamde hoge glycemische index, zorgt voor een stijging van het aantal gevallen van hart- en vaatziekte. De glycemische index van een voedingsmiddel is een maat voor de hoeveelheid glucose die in 2 uur na de inname van dit voedingsmiddel, vrijkomt in de bloedbaan. Dit wordt gemeten door de hoeveelheid glucose in het bloed na de inname van 50 gram van dit product te vergelijken met de hoeveelheid glucose in het bloed na de inname van 50 g pure glucose. Dus hoe hoger de glycemische index, des te sneller komt de glucose uit het betreffende voedingsmiddel in het bloed. In de wandelgangen spreekt men ook wel van “snelle suikers of koolhydraten”.

Dus niet vet, of verzadigd vet, maar juist “snelle suikers” zijn geassocieerd met hart- en vaatziekten. Wij onderzochten de literatuur om te begrijpen hoe we de verhoogde kans op hart- en vaatziekten vanwege de inname van koolhydraten met een hoge glycemische index konden verklaren. Deze lijkt gezocht te moeten worden in de reeds genoemde productie van verzadigd vet uit koolhydraten en vooral “snelle koolhydraten”. Als mensen veel koolhydraten eten worden deze, zoals uitgelegd in Hoofdstuk 7, deels in de lever omgezet in verzadigd vet. Mensen die ongevoelig zijn geworden voor insuline zijn meestal te dik en zetten koolhydraten nog beter om in vet. Daarvoor hoeven ze nog niet eens veel koolhydraten te eten. De meeste van hen stapelen dit vet o.a. in hun lever, hetgeen we het “Non-Alcoholic Fatty Liver Disease” (NAFLD) noemen. In vele westerse landen gaat het om maar liefst 25% van de volwassen bevolking. Als mensen koolhydraten en vetten gelijktijdig eten, zullen eerst de koolhydraten worden verbrand. De vetten worden gespaard en opgeslagen als reserve-energievoorraad. Bij het eten van veel koolhydraten wordt een deel omgezet naar vet, o.a. verzadigd vet. Het eten van veel koolhydraten samen met verzadigd vet is dus bij uitstek een combinatie waarin het verzadigd vet zich in ons lichaam ophoopt. Dat is bepaald ongunstig, want verhoogde gehalten aan verzadigde vetzuren in de bloedbaan blijken via verschillende mechanismen te zorgen voor een ontstekingsreactie. Het lichaam reageert op deze verzadigde vetzuren alsof het bacteriën zijn die vernietigd moeten worden om een infectie te bestrijden. Het gevolg is dat mensen die voortdurend veel verzadigde vetzuren in hun bloedbaan hebben als het ware een continue ontstekingsreactie ondergaan. Dit staat in de literatuur bekend als een toestand van “lage graad ontsteking”. Het sparen van verzadigd vet is echter niet de enige oorzaak van een lage graad ontsteking, en het is waarschijnlijk niet eens de belangrijkste. Er zijn vele oorzaken in onze leefstijl, waaronder verkeerde voeding (o.a. te weinig groente, fruit, vis), te weinig bewegen, te weinig slaap, chronische stress en milieuverontreiniging waaronder roken. Zoals gezegd zijn vele, mogelijk alle, welvaartsziekten, waaronder hart- en vaatziekten, gerelateerd aan deze lage graad ontsteking. De lage graad ontsteking veroorzaakt vele veranderingen in ons lichaam, waaronder de veranderingen die we zien in “ons cholesterol”. De veranderingen in “ons cholesterol” zijn dus niet primair gerelateerd aan de adervervetting die we zien bij de belangrijkste vorm van hart en vaatziekte, want daarboven staat die “lage graad ontsteking”. Het is niet cholesterol

die de oorzaak is, maar cholesterol heeft wel de schuld gekregen. Evenzo gaat het niet *per se* over de hoeveelheid verzadigd vet in onze voeding, maar over het ophopen van verzadigd vet in ons lichaam en het gemak waarop het vervolgens een ontstekingsreactie kan veroorzaken.

Wij concluderen dan ook dat met name het sparen van verzadigd vet dient te worden voorkomen, hetgeen dus niet een synoniem is van het eten van minder verzadigd vet. Deze situatie kan vooral worden bereikt door de koolhydraat inname te verlagen en aan te bevelen om de inname van snelle koolhydraten sterk te beperken. Dit advies staat lijnrecht tegenover de huidige aanbeveling waarin koolhydraten kunnen worden ingenomen tot wel 70% van onze totale energiebehoefte, er bij “gebrek aan bewijs” geen restrictie wordt gesteld aan de consumptie van snelle koolhydraten, maar we wel de verzadigd vet consumptie dienen terug te brengen naar “zo laag mogelijk”, maar in ieder geval onder de 10 en%.

Samenvatting en Epiloog

Samenvattend (**Hoofdstuk 9**) ondersteunen de uitkomsten van de studies in dit proefschrift de gedachte dat onze voorouders in het land-water ecosysteem zijn geëvolueerd. Dit ecosysteem is o.a. rijk aan AA en DHA, zoals we hebben geïllustreerd aan de hand van de melk en rode bloedcel samenstellingen van de onderzochte traditioneel levende Afrikaanse stammen.

Eén van de meest overtuigende bevindingen hiervoor is de ontdekking van “bioattenuatie” (dat was die lagere DHA status in het pasgeboren kind t.o.v. de moeder) in de Afrikaanse moeders met een *hoge* DHA status (~8 g% DHA in rode bloedcellen). Dit in tegenstelling tot de tot op dat moment voor universeel aangenomen “biomagnificatie” (een hogere DHA status in het kind t.o.v. de moeder), zoals die vooral wordt aangetroffen in Westerse vrouwen met *lage* DHA status (~5 g% DHA). De ontdekking dat deze biomagnificatie zich beperkt tot vrouwen met een lage DHA status betekent in onze ogen dat de inname van DHA in Westerse moeders onvoldoende is voor het bereiken van een goede DHA status in haar kind. De evolutie heeft er blijkbaar voor gezorgd dat onder beperkende omstandigheden de voorkeur wordt gegeven aan het kind en dat de heersende tekorten vooral ten koste gaan van de moeder. Echter, in het land-water ecosysteem beschikte de moeder over zoveel DHA reserves dat het kind het aangeboden surplus gedurende de zwangerschap zelfs weigerde terwijl de moeder over ruim voldoende voorraden beschikte voor de daaropvolgende lactatie.

Er zijn nog maar weinig onderzoeken gedaan waarin de effecten van de toediening van een hoog DHA supplement aan de moeder tijdens zwangerschap en/of lactatie zijn bestudeerd op de neurologische ontwikkeling van haar kind. De vraag is ook of daarmee een levenslange hoge DHA voeding uit het land-water ecosysteem kan worden nagebootst. Een zwangerschap duurt maar 9 maanden, terwijl de halfwaardetijd van DHA in de volwassen hersenen 2,5 jaar bedraagt. Dit gegeven verschaft ook niet veel hoop op een snelle correctie van een lage DHA status met een DHA supplement bij de behandeling of de preventie van postpartum

depressie, de behandeling van Attention Deficit Hyperactivity Disorders (ADHD), het ten gunste keren van een cognitieve achteruitgang bij ouderen en het voorkomen van een verdere verslechtering bij de ziekte van Alzheimer. De enige oplossing lijkt een nabootsing van het land-water ecosysteem die start ruim voor de conceptie en aanhoudt tot de dood, en hier nog maar alleen bekeken vanuit het perspectief van DHA.

Naast een onvoldoende inname van LCP, speelt een hoge koolhydraat inname, ten koste van de eiwitinname, eveneens een rol in het ontstaan van Westerse ziekten. Het zijn echter niet de enige fouten in onze leefstijl die we hebben geïntroduceerd sinds de landbouwrevolutie, zo'n 10.000 jaar geleden. De uitkomsten van de reconstructie van onze Paleovoeding zouden een doelwit kunnen zijn voor toekomstig onderzoek naar de gezondheidseffecten hiervan. Hiervoor dient deze voeding als een geheel te worden bestudeerd en dus niet in zijn losse componenten te worden ontleed. We eten immers geen losse koolhydraten, eiwitten, jodide of DHA, maar een vis, een biefstuk of bijvoorbeeld een banaan.

In lijn met het voorgaande concluderen we dat de gegevens die voortkomen uit een Evidence Based benadering met afzonderlijke nutriënten een belemmering vormen om tot betrouwbare aanbevelingen te komen. Zoals momenteel gehanteerd zit dit paradigma ons in de weg. Weinigen realiseren zich dat dit paradigma ontsproten is uit het reductionistisch denken van de mens, dat er naar de regels van Evidence Based Medicine geen bewijs is voor Evidence Based Medicine, en dat er maar één paradigma in de wetenschap is en dat is om nooit een paradigma te aanvaarden. Bovendien lijkt er bij het ontwikkelen van aanbevelingen meer aandacht te zijn voor de giftige eigenschappen van nutriënten zoals vitamines en mineralen, hetgeen veroorzaakt wordt door het hanteren van het voorbehoud principe⁷. Zo staat de aanbeveling om een vitamine D status na te streven van ≥ 30 of ≥ 50 nmol/L 25-hydroxyvitamine D in schril contrast met het gemiddelde van 120 nmol/L dat wordt aangetroffen in Oost-Afrikaanse volkeren die nog traditioneel leven. Het recente optrekken door het Institute of Medicine (IOM) van de aanvaardbare bovengrens voor de vitamine D inname met een factor 2 (van 50 naar 100 $\mu\text{g}/\text{dag}$) doet niet vermoeden dat de vorige grens gebaseerd was op diepgaand wetenschappelijk inzicht. Want sinds het vorige rapport zijn er inzake de giftigheid van vitamine D geen relevante gegevens bijgekomen.

Vele zekerheden over de (on)gezondheidsaspecten van nutriënten staan momenteel op de tocht. De hieruit voortgekomen aanbevelingen zijn in het verleden gebaseerd op onderzoek dat de huidige toetst der kritiek niet kan doorstaan. Zo zijn de gevaren van het verzadigd vet in onze voeding niet gebaseerd op het type onderzoek dat

⁷ Het voorbehoudprincipe of de voorbehoud benadering stelt dat indien een actie of beleid een verondersteld risico in zich draagt om schade te berokkenen aan het publiek of het milieu, terwijl er geen wetenschappelijke consensus is dat de actie of het beleid schadelijk is, de bewijslast dat er geen schade ontstaat ligt bij diegenen die de actie nemen.

Gezondheidsraden wel wensen te zien voor het toetsen van andere nutriënten. Sterker nog, de beschikbare studies die met verzadigd vet zijn verricht laten geen gezondheidsrisico's zien. Evenzo wordt in toenemende mate betwijfeld of een hoog serum cholesterol *per se* eigenlijk wel zo'n groot risico is zoals dat sinds de jaren 50 naar het publiek is gecommuniceerd. De toekomst zal ons leren hoe al dit voortschrijdend inzicht zal worden opgepakt door de wetenschappers en de beleidsmakers die deze oude aanbevelingen hebben gemaakt. Er dreigt een schisma te ontstaan tussen de officiële aanbevelingen en de praktijk waarbij het dreigt dat de eerstgenoemde niet meer serieus worden genomen. Want Oprah Winfrey heeft meer invloed op de dosering van het vitamine D supplement dat het Amerikaanse publiek neemt dan het IOM.

Er is in ieder geval meer onderzoek nodig aan onze leefstijl, daarover zijn de meeste voedingsdeskundigen het eens. Welke uitkomsten hiervan mogen gelden als een bewijs vergt een fundamentele discussie, die maar traag op gang lijkt te komen en momenteel vooral wordt beheerst door inconsequentie. Wij pleiten voor een Evolutionaire benadering die uitmondt in studies waarbij het onmogelijke niet *a priori* wordt geëist. Voor zulk onderzoek is in Nederland ongetwijfeld ondersteuning, want een hoopgevend hoog percentage van 70% van de Nederlanders gelooft in Evolutie als de oorsprong van ons bestaan. Wij voorspellen dat het onderzoek naar de gezondheidsaspecten van de Paleovoeding en de Paleoleefstijl, zoals vertaald naar de cultuur van de 21^{ste} eeuw, enkel zal laten zien dat Darwin gelijk had.