

Evolutionaire wetten geven completer inzicht in ziekten

Geneeskunde volgens Darwin

Remko S. Kuipers,
afgestudeerd geneeskunde en
farmacie, promovendus

Martine F. Luxwolda,
afgestudeerd geneeskunde,
promovenda

Frits A.J. Muskiet,
hoogleraar klinische chemie en
pathofysiologie

Allen werkzaam bij de afdeling
Laboratorium Geneeskunde,
Universitair Medisch Centrum
Groningen (UMCG).

Correspondentieadres:
kuipers@lc.umcg.nl,
c.c.: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling
gemeld.

Medici zijn veelal bekend met de theorieën van Charles Darwin, maar minder met de Darwinistische geneeskunde. Toch is het bij de behandeling van veel welvaartsziektes goed te weten dat onze genen nog in de steentijd leven.

Al in 1963 maakt de Nederlandse Nobelprijswinnaar Niko Tinbergen onderscheid tussen 'proximate' en 'evolutionaire' causaliteit.¹ Inzichten in proximate, ofwel direct causale, mechanismen (hoe-vragen) zijn binnen de geneeskunde wel noodzakelijk, maar geven onvoldoende inzicht in de oorzaak (waarom-vragen) van gezondheid en ziekte.² De moderne geneeskunde onderzoekt meestal enkel de directe biologische, anatomische of fysiologische verklaring. Omdat veel ziektes voortkomen uit een complex netwerk van interacties en niet uit één enkele afwijking, vullen evolutionair geneeskundigen inzichten in de (patho)fysiologie echter bij voorkeur aan met een evolutionaire verklaring.

Abnormale omgeving

Onderzoek onder enkele niet-westerse volkeren toont een opvallend lage incidentie van typisch westerse ziektes. Het totaal-cholesterol van onderzochte jager-verzamelaars is met 2,1-3,6 mmol/l

lager dan het in Nederland gehanteerde referentiekader van 3,5-5,0 mmol/l en lijkt, net als de bloeddruk, niet met de leeftijd te stijgen, ondanks een

hoge inname van verzadigd vet en maar liefst 600 mg cholesterol per dag.³⁻⁵ Zulke gegevens roepen de vraag op wie als norm zou moeten fungeren voor de beschrijving van het optimale fenotype en wat moet worden beschouwd als

'risicofactor', 'pathologie' of 'referentiewaarde'. Tenslotte is ons vermogen om energie op te slaan in de vorm van vetweefsel een belangrijke evolutionaire selectiefactor geweest: het gaf onze voorouders een overlevingsvoordeel in periodes van schaarste en tijdens de zwangerschap. Hongersneden selecteerden ons tot het zogenaamde 'thrifty genotype', maar deze onderliggende 'zuinige genen' verkorten in de huidige obesogene omgeving vooral het aantal jaren in gezondheid.

Obesitasgenen

Vanuit de evolutionaire geneeskunde gereedeneerd heeft het dus geen zin om naar 'obesitasgenen' te zoeken, want die hebben we allemaal. Steeds meer genetisch onderzoek bewijst dan ook dat de meeste typisch westerse ziektes primair worden veroorzaakt door de abnormale omgeving die we zelf hebben gecreëerd. Belangrijk onderzoek is onder meer gedaan door Nesse en Williams, pioniers op het gebied van de evolutionaire geneeskunde.^{6,7} Zij beschrijven verschillende typen evolutionaire verklaringen die waarom-vragen over de menselijke (patho)fysiologie kunnen beantwoorden en daarmee tevens het ongelijk van een *intelligent design*. Een eenvoudig voorbeeld vormen de afweermechanismen van een gastheer, zoals koorts en diarree. De huidige geneeskunde richt zich op de vraag hoe symptomen als koorts en diarree worden veroorzaakt. De evolutionaire geneeskunde richt zich op de vraag waarom het lichaam op een pathogeen reageert

**Ons genoom is nog niet
aangepast aan de
snel veranderde omgeving**



De verandering van de menselijke genen heeft geen gelijke tred gehouden met de verandering van het eetpatroon.

beeld: Banksy

met koorts of diarree. Hierbij lijkt het evolutionaire voordeel evident, want koorts en diarree veroorzaken respectievelijk een verminderde groei en een snellere klaring van pathogenen. Complexer zijn de theorieën over de *struggles for life* (conflicten) tussen bijvoorbeeld plant en mens, gastheer en pathogeen of moeder en kind. Deze conflicten kunnen schade veroorzaken in de vorm van bijvoorbeeld een auto-

immuunreactie, coeliakie of pre-eclampsie. Een ander voorbeeld vormen de zogenaamde *trade-offs*: het fenomeen dat nagenoeg iedere verworvenheid in de evolutie ook haar keerzijde heeft. De bekendste genetische *trade-off* is de selectie van het sikkelcelgen in malaria-endemische gebieden. Bij de concurrentiestrijd tussen zelfzuchtige genen heeft het sikkelcelgen (HbAS) een overlevingsvoordeel in een malariagebied ten opzichte van het wildtype (HbAA), ondanks sterfte van de homozygoot (HbSS).

In de evolutie is ook toeval een belangrijke factor. De evolutie borduurt altijd voort op een ingeslagen weg en haar ontwerp kan enkel verbeteren door nieuwe aanpassingen en niet door opnieuw te beginnen met een ander concept. Een bekend voorbeeld hiervan is de blinde vlek die is ontstaan door de onlogische opbouw van het oog. Bij de ontwikkeling van het oog vanaf de eerste gewervelde dieren bestond na verloop van tijd geen weg meer terug: de alternatieven waren inferieur aan het reeds geoptimaliseerde binnenstebuiten model met blinde vlek. Onder toeval behoren bijvoorbeeld ook de uit de populatiegenetica bekende bottlenecks, *gene flow* en *genetic drift*. Ten slotte hebben we te maken met *mismatches*. De bekendste daarvan is die tussen onze huidige omgeving en onze genen, die zich nog in de steentijd bevinden. Voor de hedendaagse geneeskunde vormen *mismatches* de meest toepasbare en daarmee uitdagendste taak. Om de huidige *mismatches* te begrijpen moeten we ons realiseren waar we vandaan komen.

Onze voorouders

De moleculaireklokhypothese veronderstelt dat ons genoom verandert met een snelheid van slechts 0,5 procent per miljoen jaar.⁸ Ons genoom verschilt dan ook slechts 1,24 procent met dat van de chimpansee, waarmee we 5 tot 6 miljoen jaar geleden een gemeenschappelijke voorvader deelden. Ongeveer 5 miljoen jaar geleden verlieten onze verre voorouders het oerwoud en via intermediairs zoals *Ardipithecus*, *Australopithecus*, *Homo habilis* en *erectus* ontwikkelde zich 160.000 jaar geleden ons huidige geslacht, *Homo sapiens*. Gedurende het gehele Paleolithicum (de steentijd) en vermoedelijk al daarvoor werd ons genoom door selectiedruk langzaam aangepast aan haar nieuwe omgeving. Met het verlaten van het oerwoud introduceerden de *Hominiden* geleidelijk meer dierlijk materiaal in de voeding, ten koste van plantaardig materiaal. Uiteindelijk bezetten onze verre voorouders een niche in het waterland ecosysteem, met bijbehorende specifieke

SAMENVATTING

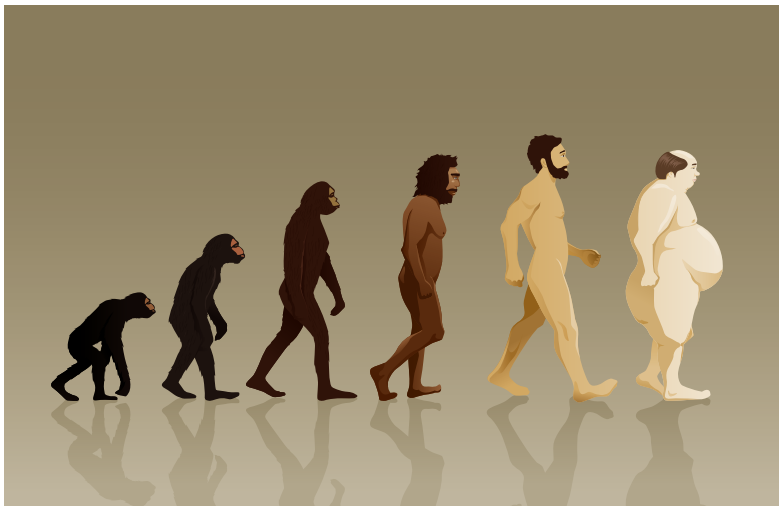
- Evolutionaire Geneeskunde verklaart niet 'hoe' maar vooral 'waarom' ziektes ontstaan.
- Genetisch gezien leven wij nog in het Paleolithicum en dat conflicteert met onze huidige omgeving.
- Deze *mismatch* reduceert het aantal jaren zonder chronische ziekte.
- Het nabootsen van de leefstijl, waaronder onze voeding, van onze Paleolithische voorouders herstelt de harmonie tussen genoom en omgeving.



Eerdere MC-artikelen over Darwin vindt u bij dit artikel op www.medischcontact.nl.

Door hongersnoden heeft de mens 'zuinige genen' gekregen, maar in de huidige obesogene omgeving verkorten die het aantal gezonde levensjaren.

beeld: iStockphoto



voedingssamenstelling. Voorbeelden daarvan zijn schelpdieren, vissen en eieren en later ook beenmerg en hersenen uit met werktuigen opengebroken botten.^{9 10} Dierlijk voedsel bevat doorgaans meer vet dan plantaardig voedsel en heeft daardoor een hogere energiedichtheid. Ook bevat dierlijk voedsel, vooral uit de aquatische voedselketen, voedingsstoffen die onontbeerlijk zijn voor opbouw en expansie van de hersenen. In het verloop van miljoenen jaren kon in deze ecologische niche de relatieve herseninhoud toenemen ten opzichte van ons lichaamsvolume en werd ook het aantal neuronale connecties sterk vergroot. Belangrijke voedingsstoffen voor deze hersenontwikkeling, zogenaamde *brainfoods*, waren jodium, vitamines A en D en visvetzuren.¹¹ In ditzelfde ecosysteem hadden we een ruime inname van vitamines en micronutriënten uit fruit, groente, vlees en vis.

Mismatch

Sinds het begin van de landbouwrevolutie, ongeveer 10.000 jaar geleden, en vooral sinds de industriële revolutie, ongeveer 200 jaar geleden, is onze omgeving sterk veranderd. Deze veranderingen hebben een conflict veroorzaakt tussen de nieuwe omgeving en ons oeroude genoom, dat deze snelle veranderingen niet kan bijhouden.^{8 10 12} De meeste consequenties van dit conflict treden op na de reproductieve leeftijd. Derhalve hebben ze tot nu toe weinig selectiedruk uitgeoefend. Het conflict gaat vooral gepaard met een daling van het aantal jaren zonder chronische ziekten, zoals diabetes mellitus type 2, hart- en vaatziekten en bepaalde vormen van kanker. Geschat wordt dat 70 tot 90 procent van veel typisch westerse ziektes

voorkómen kan worden door een veranderde levensstijl, waaronder ook voeding.¹³ Centraal bij onze welvaartsziekten staat een 'chronische systemische lage graad ontsteking', die niet alleen wordt veroorzaakt door onze huidige voeding, maar ook door onderschatte factoren als stress, slaapttekort, milieuverontreiniging, lichamelijke activiteit en een veranderde endogene bacteriële flora.^{14 15} Het *genome-lag model* (zie ook MC 43/2009: 1762-5) begon met de introductie van granen, die rond 10.000 jaar geleden voor het eerst werden verbouwd in Mesopotamië. Tijdens ons bestaan als jager-verzamelaar was de inname van granen minimaal.¹⁶ Ten opzichte van de huidige voedselinname aten we waarschijnlijk veel meer eiwit, meer onverzadigde vetten en minder koolhydraten. Hoewel de introductie van granen een gunstig effect had op onze overleving en de wereldbevolking sindsdien explosief is toegenomen, is ons genoom nog steeds niet aangepast aan deze relatief snel veranderde omgeving. Voorbeelden hiervan zijn de hoge prevalentie van de reeds genoemde coeliakie (~1%) maar ook lactose-intolerantie.

Deficiënties

Qua voeding lijkt de disbalans tussen omgeving en genoom niet alleen te zijn ontstaan door de discrepantie tussen calorie-inname en energieverbruik maar ook door kwalitatieve verschillen. Voorbeeld is een te hoge koolhydraatinname, vooral koolhydraten met een hoge glycemische index en lading, die ten koste gingen van zowel eiwitten als onverzadigde (vis-)vetzuren.¹⁷ Het is geen toeval dat tekorten aan de bovengenoemde *brainfoods* aanleiding geven tot de meest wijdverspreide deficiënties en dat enkele hiervan worden toegevoegd aan tafelzout (jodium) en margarines (vitamines A en D). In 2004 at de Nederlandse bevolking tevens slechts 37 procent van de huidige aanbevolen hoeveelheid visolievetzuren. Onze huidige gezondheid en levensverwachting zijn vooral toegenomen door het uitbannen van enkele belangrijke natuurlijke selectiefactoren zoals infecties, geweld en honger. Ons aantal jaren zonder chronische ziekte neemt echter af. De evolutionaire geneeskunde biedt voorlopig geen verbeteringen voor onze levensverwachting, maar kan behulpzaam zijn in het terugdringen van de *mismatch* met onze omgeving. Hiertoe zouden we moeten leren van het verleden. Hopelijk hoeft in een land waarin de evolutie in hoge mate wordt geaccepteerd de evolutionaire geneeskunde niet zo lang op erkenning te wachten. 

Referenties

- (1) Tinbergen N. On the aims and methods of ethology. *Zeit Tierpsy* 1963;20:410-63.
- (2) Harris EE, Malyango AA. Evolutionary explanations in medical and health profession courses: are you answering your students' "why" questions? *BMC Med Educ* 2005;5(1):16.
- (3) O'Keefe JH, Jr., Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004 Jun 2;43(11):2142-6.
- (4) Mann GV, Roels OA, Price DL, Merrill JM. Cardiovascular disease in African Pygmies. A survey of the health status, serum lipids and diet of Pygmies in Congo. *J Chronic Dis* 1962 Apr;15:341-71.
- (5) Mann GV, Spoerry A, Gray M, Jarashow D. Atherosclerosis in the Masai. *Am J Epidemiol* 1972 Jan;95(1):26-37.
- (6) Nesse RM, Williams GC. *Why We Get Sick. The New Science of Darwinian Medicine.* New York: Times Books, Random House, Inc.; 1994.
- (7) Williams GC, Nesse RM. The dawn of Darwinian medicine. *Q Rev Biol* 1991 Mar;66(1):1-22.
- (8) Muskiet FAJ. Evolutionaire geneeskunde. U bent wat u eet, maar u moet weer worden wat u at. *Ned Tijdsch Klin Chem Labgeneesk* 2005;30:163-84.
- (9) Horrobin DH. *The Madness of Adam and Eve. How Schizophrenia Shaped Humanity.* Bantam Press, Transworld Publishers; 2001.
- (10) Cordain L, Watkins BA, Mann NJ. Fatty acid composition and energy density of foods available to African hominids. Evolutionary implications for human brain development. *World Rev Nutr Diet* 2001;90:144-61.
- (11) 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 Sep;136(1):17-26.
- (12) Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med* 1985 Jan 31;312(5):283-9.
- (13) Willett WC. Balancing life-style and genomics research for disease prevention. *Science* 2002 Apr 26;296(5568):695-8.
- (14) Egger G, Dixon J. Should obesity be the main game? Or do we need an environmental makeover to combat the inflammatory and chronic disease epidemics? *Obes Rev* 2009 Mar;10(2):237-49.
- (15) Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nat Rev Immunol* 2008 Dec;8(12):923-34.
- (16) Cordain L. Cereal grains: humanity's double-edged sword. *World Rev Nutr Diet* 1999;84:19-73.
- (17) Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 2008 Mar;87(3):627-37.