

Einfluss der Gene auf die modulatorische Wirkung von Nährstoffen bei Entzündungen

ROBERT F. GRIMBLE*



Entzündungen bewirken über die Produktion von Zytokinen weitreichende metabolische Effekte wie Insulinunempfindlichkeit, Hyperlipidämie oder den Verlust an Muskelprotein. Was als sinnvolle Abwehr- und Überlebensstrategie gegenüber Infektionen oder Verletzungen gedacht ist, kann jedoch auch lebensbedrohliche Situationen hervorrufen. Dabei spielt die Variabilität der Expression bestimmter Gene eine wichtige Rolle (sog. Polymorphismen), denn bestimmte Allele können eher zu Komplikationen führen. Mit dieser Erkenntnis werden auch unterschiedliche Reaktionen einzelner Patienten auf bestimmte Ernährungstherapien besser verständlich.

Die Immunantwort auf Infektionen, Verletzungen und inflammatorische Agenzien

Jeder Mensch ist im Verlauf seines Lebens zahlreichen Mikroorganismen ausgesetzt. Das Immunsystem hat ausserordentlich effektive Möglichkeiten, solche Mikroben unschädlich zu machen (1). Ein wesentlicher Teil der Antwort des Körpers auf Infektionen sind Entzündungsreaktionen. Auch auf Verbrennungen, Verletzungen oder die Anwesenheit von Tumorzellen kann das Immunsystem mit einer entzündlichen Antwort reagieren. Trotz dieser sehr unterschiedlichen Ereignisse existieren gemeinsame Elemente einer solchen Reaktion: die Ausschüttung von Zytokinen, Oxidanzien (Wasserstoffperoxid, Superoxid, hypochlorige Säure, Stickoxid), entzündungshemmenden Hormonen (Kortisol), natürlichen Antagonisten (Zytokin-Rezeptor-Antagonisten) sowie die Stärkung der antioxidativen Abwehr mittels Glutathion und antioxidativen Enzymen (Superoxid-Dismutase, Catalase, Glutathion-Peroxidase) (1). Die Entzündungsreaktion neutralisiert Patho-

gene, indem sie im Gewebe durch die Produktion von Oxidanzien und die Aktivierung von T- und B-Lymphozyten ein feindliches Milieu schafft. Dabei spielen proinflammatorische Zytokine eine wichtige Rolle, denn sie bewirken die Freisetzung endogener Substrate, die die Aktivität der T- und B-Lymphozyten unterstützen und so die antioxidative Abwehr stärken.

Unter dem Einfluss der drei proinflammatorischen Zytokine Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6) und Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) erhöhen sich die Blutfettwerte, werden Muskelprotein abgebaut und die Glukoneogenese sowie die Produktion katabolischer Hormone angekurbelt. Hinzu kommt eine erhöhte Insulinsensitivität. So sinnvoll diese Vorgänge auch sind, sie bergen für den Organismus auch gewisse Risiken.

Effekte der proinflammatorischen Zytokine IL- β , IL-6 und TNF- α bei normaler Immunantwort

Die weitreichenden metabolischen Effekte von IL-1 β , IL-6 und TNF- α können direkt oder indirekt zu Fieber, Lethargie, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und einer negativen Stickstoff-, Schwefel- und Mi-

neralbalance führen (*Abbildung 1*). Die indirekten Effekte der Zytokine werden über neuronale Signale an adrenalinproduzierende Drüsen und das endokrine Pankreasgewebe vermittelt, wodurch die Ausschüttung katabolischer Hormone wie Adrenalin, Noradrenalin, Glukokortikoide und Glukagon erhöht wird. Zusätzlich tritt eine Insulinunempfindlichkeit auf. Mit diesen Reaktionen gewährleistet der durch Infektion geschwächte Organismus, dass vom Körper ausreichend Nährstoffe zur Verfügung gestellt werden (*Abbildung 1*). Aus Muskelproteinen werden Aminosäuren zur Produktion neuer Zellen katabolisiert, aber auch Glutathion und Proteine für die Umsetzung und Kontrolle der Immunantwort (1). Der Umfang des Proteinbaus zeigt sich durch die Zunahme der Stickstoff- und Schwefelausscheidungen im Urin.

Schädliche Effekte proinflammatorischer Zytokine

Obwohl entzündungsauslösende Zytokine für die Funktionsfähigkeit des Immunsystems essenziell sind, spielen sie im Verlauf inflammatorischer Erkrankungen paradoxerweise beim Auftreten von Ge-

*Institute of Human Nutrition, School of Medicine, University of Southampton

webeschäden eine entscheidende Rolle. Zytokine können einen Verlust an Muskelmasse bewirken, aber auch die infekti- onsbedingte Sterblichkeit erhöhen (1). Bei einer Sepsis beispielsweise wird der Organismus mit solchen Entzündungs- faktoren überschwemmt, was bei der er- höhten Mortalität dieses Krankheitsbilds eine entscheidende Rolle spielt. Das Zyto- kinsystem ist also entscheidend für das Überleben der Spezies, aber nicht unbe- dingt für jenes des Individuums.

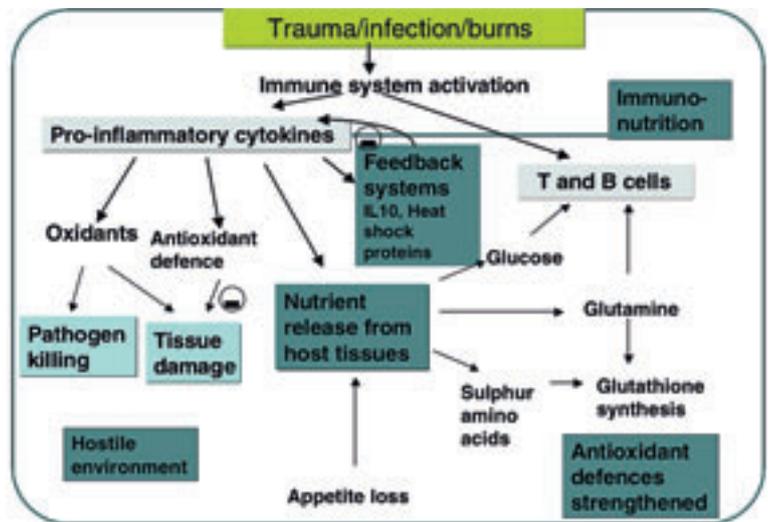
Der Einfluss des Genotyps auf Entzündung und Krankheit

Seit den Neunzigerjahren ist bekannt, dass im Genom kleine, natürlich vorkom- mende Variationen existieren, die die Ak- tivierung der Gene beeinflussen. Diese sogenannten Einzelnukleotid-Polymor- phismen (SNP) befinden sich vorwiegend in der Promoterregion. In den vergange- nen Jahren wurden auch in den Promo- terregionen zahlreicher proinflammatori- scher Zytokingene SNP gefunden. Sie beeinflussen das Ausmass der Zytokin- produktion (2, 3). Neuere Erkenntnisse leg- en zudem nahe, dass SNP auch das indi- viduelle Ansprechen auf Veränderungen in der Nährstoffaufnahme modifizieren. Die Interaktion zwischen Ernährung und Genen wird unter dem Begriff «nutrige- netics» zusammengefasst (4). Beispiels- weise beeinflussen SNP die lipämische Antwort auf Nahrungs lipide (5), verän- dern das Verhältnis von Plasmavitamin B₁₂, Folsäure und Homocystein (6) und modulieren die Fähigkeit des Fischöls, die TNF- α -Produktion zu senken (7).

Genetischer Einfluss auf die Stärke des Entzündungsprozesses

Auch die Intensität von Entzündungspro- zessen wird indirekt über SNP moduliert. Die In-vitro-Produktion von TNF- α durch periphere mononukleäre Blutzellen ge- sunder und kranker Patienten, die mit Entzündungsfaktoren stimuliert wurden, zeigten eine bemerkenswerte Konstanz bei Männern und Frauen jenseits der Me- nopause (8). Diese Konstanz zeigt, dass genetische Faktoren einen starken Ein- fluss ausüben. SNP in den Promoterregio- nen der TNF- α - und Lymphotoxin- α -(LT-

Abbildung 1: Einfluss der Zytokine auf den Metabolis- mus infizierter oder verletzter Personen.



α -)Gene beeinflussen die TNF-Produktion (2, 9). Das LT- α -Allel TNFB2 (LT- α +252 A) ist assoziiert mit einer hohen TNF-Pro- duktion, besonders bei homozygoten Indi- viduen. Auch das TNF- α -308-(A-)Allel konnte mit einer erhöhten TNF- α - Produktion in Verbindung gebracht wer- den (2, 9). Eine Übersicht über SNP, die an der Stärke einer Entzündungsreaktion beteiligt sind, zeigt *Tabelle 1*.

Auf die Aktivierung des Immunsystems erfolgt ein Zustrom oxidativer Moleküle. Der «nuclear factor κ B» (Nf κ B) wird von Oxidanzien aktiviert und schaltet viele der Gene an, die an der Entzündungsreak- tion beteiligt sind (Zytokine, Adhäsions- molekule und Akute-Phase-Proteine) (10). Genetische Faktoren beeinflussen sowohl die Produktion von Oxidanzien als auch die Nf κ B-Aktivierung. Das mit natürlicher Resis- tenz verbundene Makro- phagenprotein 1 (NRAMP1) hat pleiotrope Effekte auf die Makrophagenfunktion einschliesslich der TNF- α - Produktion (11). Man un- terscheidet vier Varianten der NRAMP1-Gene. Sie füh- ren zu einem unterschiedli- chen Aktivierungsgrad und unterschiedlicher Empfind- lichkeit gegenüber infla- matorischen Substanzen. Während die Allele 1, 2 und 4 eine schwache Genex-

pression bewirken, verursacht Allel 3 eine starke Expression.

Eine ganze Reihe von Molekülen unter- drückt die Produktion proinflamma- torischer Zytokine. Sie wirken damit entzündungshemmend. Dazu gehören körpereigene Antioxidanzien und IL-10 (12). Im IL-10-Promotor existieren mindes- tens drei polymorphe Regionen, die die Produktion beeinflussen (13). Die Förde- rung solcher körpereigenen Antioxidan- zien ist wichtig für den Schutz gesunden Gewebes und für die Vermeidung der ex- zessiven Aktivierung von Nf κ B. SNP tre- ten aber auch in Genen auf, die enzymati- sche Komponenten der körpereigenen Antioxidanzien kodieren (Katalase, SOD und Glutathion-Peroxidase) (14–16).

Tabelle 1: Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) in den Zytokingenen, die mit einer Veränderung der Entzündungsreaktion verbunden sind

Gene und Lage der Polymorphismen in der Promoterregion	Genotypen, die mit einer erhöhten Zytokinproduktion bzw. einem veränderten Ausgang der Inflammation verbunden sind*
TNF- α -308	TNF2-Allel
LT- β +252	TNFB2:2
IL-1 β -511	CT or TT
IL-6 -174	G-Allele
IL-10 -1082**	GG
TGF-1 β (+915 (arg-25-pro)**	GG

*schlechteres Ergebnis der proinflammatorischen Zytokine
 **verbessertes Ergebnis der antiinflammatorischen Zytokine

Unterschiedliches Mortalitätsrisiko durch verschiedene «Entzündungs-allele»

Jeder Mensch besitzt SNP-Kombinationen in seinen Genen, die mit Entzündungsreaktionen verbunden sind. Das Immunsystem jedes Individuums reagiert daher mit unterschiedlicher Stärke, wenn es aktiviert wird, was individuell unterschiedliche Morbiditäten oder Mortalitäten bewirken könnte.

Die Stärke des genetischen Einflusses auf den Entzündungsprozess scheint zudem das Risiko des Einzelnen zu bestimmen, eine entzündliche Erkrankung zu entwickeln. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn die körpereigenen antioxidativen Abwehrmechanismen schwach sind. Bei Intensivpatienten mit multiplem Organversagen liess sich das -1082-G-Hochproduktionsallel für IL-10 seltener beobachten als in der Normalpopulation (5-mal weniger) (17). Sepsispatienten, die das TNF- α -308-Allel in sich trugen, hatten ein 3,7-fach höheres Risiko zu sterben als solche ohne dieses genetische Merkmal. Ebenso wiesen Patienten, die für das LT α -A-Allel homozygot waren, eine doppelt so hohe Mortalitätsrate und höhere TNF- α -Plasma-Spitzenwerte auf als heterozygote Individuen (18, 19).

Einfluss des Geschlechts

Mit Blick auf die Entzündungsprozesse reagieren Männer generell empfindlicher auf genomische Einflüsse als Frauen. In ei-

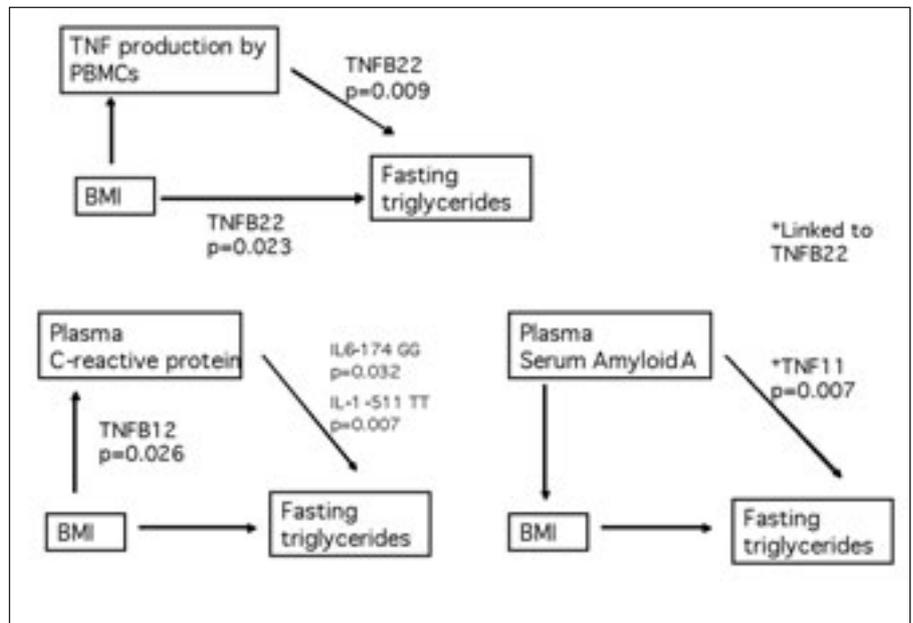


Abbildung 2: Einfluss der Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) in den Zytokingenen auf die Verbindung zwischen BMI, Nüchterntriglyceriden und TNF- α bei gesunden Männern.

ner Studie, die den Zusammenhang zwischen LT α +252-Genotyp und Sepsismortalität untersuchte, wurde gezeigt, dass AA-genotypische Männer eine Sterblichkeit von 72 Prozent aufwiesen, während Männer mit GG-Genotyp nur eine Sterblichkeit von 42 Prozent zeigten. Bei Frauen lag das entsprechende Verhältnis bei 53 Prozent zu 33 Prozent (20). In einer anderen Untersuchung zeigten Männer, die sich einer Darmkrebsoperation unterzogen hatten, postoperativ höhere Konzentrationen an C-reaktivem Protein und IL-6 als Frauen mit gleicher OP. Männer mit

TNF-308-A-Allel reagierten wesentlich stärker als solche, denen dieses Allel fehlte. Bei Frauen konnte ein solcher genomischer Einfluss nicht gezeigt werden (Tabelle 2) (21).

In einer anderen Studie mit stationären Geriatriepatienten hatten Männer mit LT α +252-AA-, IL-1-511 CT- oder TT-Genotyp nach drei Jahren eine geringere Überlebensrate als Männer mit LT α +252-GG-, AG- oder IL-1-511-CC-Genotyp. Darüber hinaus wiesen Patienten mit diesen Genotypen eine um 48 Prozent höhere Verweildauer im Krankenhaus aus (22, 23). Frauen waren von diesen genetischen Einflüssen nicht betroffen.

Einfluss von Insulinsensitivität und Körperfett

Die Unempfindlichkeit gegenüber Insulin ist bei chronischen Verläufen schädlich. Glukose und Glutamin sind bedeutende Energiespender für Zellen des Immunsystems. Bei Insulininsensitivität wird die Glukoseaufnahme durch Muskulatur und Fettgewebe, in denen dieser Vorgang insulinabhängig ist, verringert; gleichzeitig erhöht sich jedoch die Verfügbarkeit dieser Substanzen für solche Gewebe, die nicht insulinabhängig sind (Immungewebe). Während einer Entzündung wirkt die Ausschüttung katabolischer Hormone als

Tabelle 2: Einfluss des TNF- α -308 Polymorphismus und des Geschlechts auf die inflammatorische Antwort nach einer Operation bei Darmkrebspatienten

	Männer (n)	Frauen (n)
Dauer der Operation (min)	214 \pm 125 (65)	172 \pm 76 (56)
Blutverlust (ml)	473 \pm 521 (65)	258 \pm 348 (54)
Spitzenwert CRP-Konzentration (mg/ml) ¹	132 \pm 46 (33)	128 \pm 57 (25)
TNF-308 ohne 2 Allele	193 \pm 116 (12)*	121 \pm 37 (13)
mit 2 Allelen		
Spitzenwert IL-6-Konzentration (pg/ml) ²	439 \pm 402 (24)	362 \pm 376 (15)
TNF-308 ohne 2 Allele	676 \pm 544 (7)*	315 \pm 147 (5)
mit 2 Allelen		

Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung
 * Signifikanter Unterschied zu Frauen
¹mg/ml nach 2 Tagen postoperativ
²pg/ml 1 Tag postoperativ
 Patientenzahlen in Klammern

Sekundäreffekt der Insulintätigkeit entgegen. Viele Studien mit umfangreichen Teilnehmergruppen ohne Infektion zeigten eine eindeutige Verbindung zwischen Adipositas, oxidativem Stress und Entzündung (24). Dies liegt an der Fähigkeit des Fettgewebes, proinflammatorische Zytokine zu produzieren. Auch der Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und TNF-Produktion ist schon seit Längerem bekannt: Bei Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes (NIDDM), aber auch bei gesunden Frauen, wurde eine positive Korrelation zwischen TNF- α -Spiegel, TNF- α -Produktion und dem Body-Mass-Index (BMI) verzeichnet (25, 26). Eigene Untersuchungen zur Zytokinproduktion bei 139 gesunden Männern zeigten zwar, dass es zwischen BMI, Nüchtern-Triglyzerid-Plasmawerten und der Fähigkeit der peripheren mononukleären Blutzellen zur TNF- α -Produktion in der Studienpopulation als Ganzes keine statistisch signifikanten Zusammenhänge gab. Bei Individuen mit proinflammatorischem Genotyp LT α +252 AA (erhöhte TNF-Produktion) waren dagegen signifikant positive Korrelationen zwischen TNF-Produktion, BMI und Nüchterntriglyzeriden zu beobachten (*Abbildung 2*) (27). Obwohl es sich dabei eigentlich um gesunde Männer handelte, besaßen sie aufgrund ihres Genotyps hinsichtlich Plasmalipiden, BMI und Entzündungsreaktion einen «gealterten» Phänotyp.

Genotyp und Nährstoffe

Eine Reduktion des Entzündungsstress kann durch die Gabe gewisser Nährstoffe erreicht werden, die entweder die proinflammatorische Zytokinproduktion hemmen (z.B. Fischöl) oder antioxidative Eigenschaften haben (z.B. Vitamin E, N-Acetyl-Cystein [NAC] und Milcheiweiss). So wurden rheumatische Arthritis und entzündliche Darmerkrankungen beispielsweise sehr erfolgreich mit Fischöl behandelt (28). Endres et al. haben gezeigt, dass hohe Dosen Fischöl (15 g/Tag für 6 Wochen) bei neun gesunden Freiwilligen zu einer kleinen Verminderung der TNF- α - und IL-1 β -Produktion der peripheren mononukleären Blutzellen führte (29). Mehrere ähnliche kleinere Interven-

tionsstudien zeigten ebenfalls eine statistisch signifikante Verminderung der Zytokinproduktion (6, 30).

Eigene Untersuchungen zeigten, dass gesunde Personen, die Träger des LT α +252-A-Allels und des IL-6-174-GG-Genotyps waren, auf den Konsum von Fischöl mit einer Reduktion von TNF- α reagierten. Aber auch der Phänotyp der Teilnehmer beeinflusst die Reaktion. Ein BMI von > 25 macht empfindlich für die entzündungshemmende Wirkung von Fischöl. Der genaue genetische Mechanismus ist allerdings noch unklar.

Auch die Aufnahme von Antioxidanzien modifiziert die Zytokinproduktion. In einer einmonatigen Studie mit gesunden Männern und Frauen sowie Rauchern reduzierte die Gabe von 600 IE α -Tocopherol/Tag die Fähigkeit der peripheren mononukleären Blutzellen, TNF- α zu produzieren. Die Produktion wurde bei Nichtrauchern um 22 Prozent und bei Rauchern um 33 Prozent gesenkt (31). Auch in einer sechswöchigen Ernährungsinterventionsstudie mit normallipidämischen und hypertriglyzeridämischen Personen reduzierte die Gabe von 600 IE α -Tocopherol/Tag die Produktion von TNF- α , IL-1 β und IL-8 durch LPS-stimulierte Leukozyten (31, 32). Ähnliche Effekte von α -Tocopherol wurden in einer weiteren Studie mit gesunden Probanden sowie Typ-2-Diabetikern beobachtet (33). In diesen Studien gab es jedoch grosse Standardabweichungen, was darauf hindeutet, dass die Fähigkeit von Vitamin E, die Zytokinproduktion zu hemmen, intra-individuell äusserst variabel ist. Wie in den oben beschriebenen Studien über die entzündungshemmenden Effekte von Fischöl gezeigt werden konnte, legt auch dieses Phänomen einen signifikanten genomischen Einfluss nahe.

Schlussfolgerungen

- Die Entzündungsreaktion ist wichtig für das Überleben, kann aber bei vielen Erkrankungen ungünstige Effekte haben.
- Eine Entzündung kann neben einer Infektion auch durch oxidativen Stress und Adipositas ausgelöst werden.
- Die Intensität der Entzündung wird durch pro- und antiinflammatorische

Zytokine, TNF und die antioxidative Abwehr beeinflusst.

- Unterschiede im Genotyp beeinflussen die Expression der Schlüsselproteine.
- Die Variabilität der Genexpression durch Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) der beteiligten Gene ist eine wichtige Determinante für den Verlauf und Ausgang eines Entzündungsprozesses.
- Genomische Faktoren führen dazu, dass innerhalb einer Population manche Menschen ungünstige Nebeneffekte bei der Aktivierung des Immunsystems zeigen und andere nicht.
- Die individuelle Antwort auf bestimmte Nährstofftherapeutika wird ebenfalls von genomischen Faktoren beeinflusst. Daher sollte bei individuellen Reaktionen auf Nährstoffe, die Entzündungsreaktionen modulieren oder modulieren könnten, immer auch die jeweilige genetische Ausstattung betrachtet werden.

Korrespondenzadresse:

Professor Robert F. Grimble
BSc., Ph.D., R. Nutr.
Institute of Human Nutrition
Mailpoint 887, DOHaD Division
Southampton General Hospital
Tremona Rd., Southampton, SO16 6YD
Tel. +44 2380 796 282
E-Mail: rfg1@soton.ac.uk

Quelle:

Genomic influences on the modulatory effects of nutrients on inflammatory processes in disease. Robert F. Grimble. BSc., Ph.D., R. Nutr. Some research referred to in this paper was funded by the Biochemical and Biological Research Council of the United Kingdom.

(Übersetzung: Klaus Duffner, Birgit Lüttig)

Literatur

1. Grimble RF. Nutritional modulation of immune function. Proc Nutr Soc 2001; 60: 389–697.
2. Allen RD. Polymorphism of the human TNF- α promoter – random variation or functional diversity? Mol Immunol 1999; 36: 1017–1027.
3. Bidwell J, Keen L, Gallagher G, Kimberley R, et al. Cytokine gene polymorphisms in human disease: on-line databases. Genes and Immunity 1999; 1: 3–19.
4. Mutch DM, et al. Nutrigenomics and nutrigenetics: emerging faces of nutrition. FASEB J 2005; 19: 1602–1616.
5. Minihane AM, Khan S, Leigh-Firbank EC, Talmud P, Wright JW, Murphy MC, et al. ApoE polymorphism and fish oil supplementation in subjects with an athe-

- rogenic lipoprotein phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 Aug; 20 (8): 1990–1997.
6. Andreassi MG, Botto N, Cocchi F, Battaglia D, Antonioli E, Masetti S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism, homocysteine, vitamin B₁₂, and DNA damage in coronary artery disease. *Hum Genet* 2003; 112: 171.
 7. Grimble RF, Howell WM, O'Reilly G, Turner SJ, Markovic O, Hirrell S, et al. The ability of fish oil to suppress tumor necrosis factor-alpha production by peripheral blood mononuclear cells in healthy men is associated with polymorphisms in genes which influence TNF-alpha production. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 454–459.
 8. Jacob CO, Fronek Z, Lewis GD, Koo M, Hansen JA, McDevitt HO. Heritable major histocompatibility complex class-II-associated differences in production of tumor necrosis factor alpha: relevance to genetic predisposition to systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1233–1237.
 9. Messer G, Spengler U, Jung MC, Honold G, Blomer K, Pape GR, et al. Polymorphic structure of the tumour necrosis factor (TNF) locus: an Nco I polymorphism in the first intron of the human TNF- β gene correlates with a variant amino acid in position 26 and a reduced level of TNF- α production. *J Exp Med* 1991; 173: 209–219.
 10. Jersmann HP, Hii CS, Ferrante JV, Ferrante A. Bacterial lipopolysaccharide and tumor necrosis factor alpha synergistically increase expression of human endothelial adhesion molecules through activation of NF-kappaB and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Infect Immun* 2001; 69: 1273–1279.
 11. Ables GP, Takamatsu D, Noma H, El-Shazly S, Jin HK, Taniguchi T, et al. The roles of Nramp1 and Tnfa genes in nitric oxide production and their effect on the growth of *Salmonella typhimurium* in macrophages from Nramp1 congenic and tumor necrosis factor-alpha-/- mice. *J Interfer Cyto Res* 2001; 21: 53–62.
 12. Chernoff AE, Granowitz EV, Shapiro L, Vannier E, Lonnemann G, Angel JB, et al. A randomized, controlled trial of IL-10 in humans. Inhibition of inflammatory cytokine production and immune responses. *J Immunol* 1995; 154: 5492–5499.
 13. Perrey C, Pravica V, Sinnott PJ, Hutchinson IV. Genotyping for polymorphisms in interferon-gamma, interleukin-10, transforming growth factor-beta 1 and tumour necrosis factor-alpha genes: a technical report. *Transpl Immunol* 1998; 6: 193–197.
 14. Forsberg L, Lyrenas L, de Faire U, Morgenstern R. A common functional C-T substitution polymorphism in the promoter region of the human catalase gene influences transcription factor binding, reporter gene transcription and is correlated to blood catalase levels. *Free Radic Biol Med* 2001; 30: 500–505.
 15. Mitrunen K, Sillanpaa P, Kataja V, Eskelinen M, Kosma VM, Benhamou S, et al. Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene polymorphism and breast cancer risk. *Carcinogenesis* 2001; 22: 827–829.
 16. Chorazy PA, Schumacher HR Jr, Edlind TD. Role of glutathione peroxidase in rheumatoid arthritis: analysis of enzyme activity and DNA polymorphism. *DNA Cell Biol* 1992; 11: 221–225.
 17. Reid CL, Hutchinson IV, Campbell IT, Little RA. Genetic variation in cytokine production may be protective of ICU admission and may influence mortality. *Clin Nutr* 1999; 18: 45.
 18. Mira JP, Cariou A, Grall F, Delclaux C, Losser MR, Heshmati F, et al. Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *JAMA* 1999; 282: 561–568.
 19. Stuber F, Petersen M, Bokelmann F, Schade U. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1996; 24: 381–384.
 20. Schroder J, Kahlke V, Book M, Stuber F. Gender differences in sepsis: genetically determined? *Shock* 2000 Sep; 14 (3): 307–310.
 21. Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O, Barber N, Grant S, Madden J, et al. Cytokine genotype and gender influence the inflammatory response to surgery. *Clinical Nutrition* 2003; 22: S45.
 22. Grimble RF, Andersson P, Madden J, Palmblad J, Persson M, Vedin I, et al. Gene:gene interactions influence the outcome in elderly patients. *Clinical Nutrition* 2003; 22: S39.
 23. Persson MD, Brismar KE, Katzarski KS, Nordenstrom J, Cederholm TE. Nutritional status using mini nutritional assessment and subjective global assessment predict mortality in geriatric patients. *J. Am Geriatr. Soc* 2002; 50: 1996–2002.
 24. Grimble RF. Inflammatory status and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 551–559.
 25. Nilsson J, Jovinge S, Niemann A, Reneland R, Lithell H. Relation between plasma tumor necrosis factor-alpha and insulin sensitivity in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1199–1202.
 26. Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC. Comparison of cytokine production in cultures of whole blood and peripheral blood mononuclear cells. *Cytokine* 1999; 11: 600–605.
 27. Markovic O, O'Reilly G, Fussell HM, Turner SJ, Calder PC, Howell WM, Grimble RF. Role of single nucleotide polymorphisms of proinflammatory cytokine genes on the relationship between serum lipids and inflammatory parameters, and the lipid-lowering effect of fish oil in healthy males. *Clin Nutr* 2004; 23: 1084–1095.
 28. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Lipids* 2001; 36: 1007–1024.
 29. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, van der Meer JMW, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *New Engl J Med* 1989; 320: 265–271.
 30. Madden J, Brunner A, Carrero JJ, Hadley J, Tan B, Dastur N, et al. Polymorphisms at IL-6-174 and TNF- α -308 and body mass index modulate the effects of fish oil supplementation on cytokine production by monocytes from healthy middle aged men. *Proc Nutr Soc* 2006; 64: in press.
 31. Mol MJ, de Rijke YB, Demacker PN, Stalenhoef AF. Plasma levels of lipid and cholesterol oxidation products and cytokines in diabetes mellitus and cigarette smoking: effects of vitamin E treatment. *Atherosclerosis* 1997; 129: 169–176.
 32. van Tits LJ, Demacker PN, de Graaf J, Hak-Lemmers HL, Stalenhoef AF. Alpha-tocopherol supplementation decreases production of superoxide and cytokines by leukocytes ex vivo in both normolipidemic and hypertriglyceridemic individuals. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 458–464.
 33. Devaraj S, Jialal I. Low-density lipoprotein postsecretory modification, monocyte function, and circulating adhesion molecules in type 2 diabetic patients with and without macrovascular complications: the effect of alpha-tocopherol supplementation. *Circulation* 2000; 102: 191–6.