

Een succesvolle doorstart?

P.N.M. DEMACKER

In een eerder nummer van ons tijdschrift verscheen een bijdrage van collega Muskiet e.a. met als titel: Het faillissement van de lipidhypothese (1). Collega Muskiet produceerde in het verleden vaker bijdragen waarbij hij in een helicopterview er in slaagt onderzoekthema's met elkaar te verbinden. In de betreffende bijdrage wordt voor een deel waardevolle informatie gegeven waarover consensus is, daaropvolgend worden onzekerheden aangestipt en worden de nieuwe gedachten daarover toegelicht, tot slot komen ook de bijbehorende mechanismen aan de orde.

Er wordt gesteld dat de door Keys in 1953 (!) bedachte verzadigde vethypothese niet klopt. 1) Recent zijn er namelijk studies verschenen waarbij verzadigd vet vervangen door linolzuur schadelijk blijkt. 2) Daarnaast zou in diverse studies het gebruik van kunstmatig gehard transvet de uitkomsten onzeker hebben gemaakt wat noodzaakt tot correctie, waarna de resultaten de verzadigd vethypothese niet langer ondersteunen. 3) Tevens blijkt de vervanging van verzadigd door meervoudig onverzadigd vet (MOV) gepaard te gaan met een kleinere cholesterolreductie dan men verwacht. 4) Tot slot de stelling dat het inruilen van verzadigd vet voor MOV- of voor een koolhydraat (KH)-rijk dieet heeft geleid tot atherogene dyslipidemie welke secundair is aan een ontsteking veroorzaakt door endogeen overgeproduceerd verzadigd vet wat het immuunproces activeert.

Vanuit de interne geneeskunde met specialisme de lipidologie/leefstijl heb ik een enigszins afwijkende visie op één en ander; worden in bovengenoemde punten de accenten wel goed gelegd? Met dank aan collega Muskiet voor het bijsturen van een eerdere mening, hierbij mijn gedachten.

Vervanging verzadigd vet door linolzuur

Muskiet e.a. hebben het op pagina 182 rechts al aangegeven en een zeer recente studie van Ramsden e.a. bevestigt dit in figuur 3 (2): Interventies met gemengde N-3/N-6 vetzuren verlengen, zoals verwacht, de overleving, maar verrassend: interventies met alleen linolzuur verhogen de sterfte waarbij de score van Ramsden e.a. zelf er wel heel sterk uitspringt (6 keer hoger risico dan twee soortgelijke studies).

Afwegingen: de studie van Ramsden e.a. is een herberekening met verbeterde statistiek van een voedings-experiment uitgevoerd tussen 1966 en 1973; dus zijn er klassieke cijfers over roken (70%). Daarnaast was 36% regelmatige (200-500 kcal/dag) dan wel sterke (>500 kcal/dag) alcoholgebruiker. De ingesloten patiënten hadden een MI doorgemaakt of hadden angina of

hartinsufficiëntie, let op de frequenties met hogere incidenties jonger dan 50 jaar. Naast de voedings-instructies kreeg men het advies met roken te stoppen en af te vallen indien overgewicht. Leefstijlveranderingen zijn dus niet gecontroleerd wat een 'limitation of the study' is en nu tot uitsluiting zou leiden. Leefstijl als risico variabele was toen nog geen issue, terwijl het nu tezamen met de socio economische status (SES, waaronder: gezinsinkomen, lichaamsbeweging en etniciteit) significant bijdraagt. Vanwege instabiel (dalend) lichaamsgewicht was er naast het dieeteffect ook een 'participatie' effect: dit was voor TG 2,6 keer en voor plasma chol 1,6 keer het verschil t.g.v. het dieeteffect (het dieeteffect was voor TG: -0,18 mmol/l en voor chol: -0,59 mmol/l).

Na een interventie van 5 jaar participeerde nog slechts 15% van de deelnemers; over het algemeen deden ze korter mee dan de controles die geen speciale dieetzorgen hadden wat tot SES verschillen in de achterblijvende groepen leidt. Vanuit Het Voorlichtingsbureau Margarine Vet Oliën met aanbevelingen van de Nederlandse Gezondheidsraad en organisaties als het Voedingscentrum en de Europese Voedingsautoriteit (EFSA), komt nog vóór de Ramsden's resultaten in druk zijn verschenen, de stelling dat bestaande richtlijnen niet veranderen; één zwaluw maakt immers nog geen lente? Men bekritiseerde het hoge energie percentage (en%) (15% t.o.v. de norm 9-12%). Tevens mist men de bijdrage van N3 vetzuren, als essentieel beschouwd wat door o.a. Muskiet e.a. benadrukt wordt. Linolzuur, hier in de vorm van saffloerolie welke in Nederland nooit eerder is toegepast, beviel vooral de alcoholdrinkers niet; ze hadden een twee tot driedovoudige oversterfte; mogelijk ontstond er geoxideerd linolzuur. Ik voeg hieraan toe: alcoholisten eten niet gevarieerd wat kan bijdragen aan de veronderstelde linolzuuroxidatie. Dit artikel is van matige kwaliteit; het geeft inzicht in hoe complex voedingsstudies kunnen zijn.

Gebruik van kunstmatig gehard transvet

In het artikel van Muskiet et al wordt zwaar getild aan de versturende invloed van het gebruik van transvetten op de uitkomst (pagina 182 rechts punt 4). Zij baseren zich hierbij weer op een artikel van Ramsden et al. (3) en passen gegevens toe van Mensink en Katan die vonden dat transvetzuur wat betreft de veranderingen in LDL-chol en HDL-chol vergelijkbaar, mogelijk nog iets schadelijker, effect heeft dan verzadigd vet. Brouwer et al. (4) rapporteerden uit in totaal 37 studies effecten die 30% lager waren. Wat in het overzicht van Muskiet

onvermeld blijft is dat er ook in verzadigd vet, tussen 2 en 3 en%, tot 9 en% transvet zit (van de melk), waarbij industrieel en ruminant transvetten vergelijkbare effecten hebben op de uitwisseling van het cis vetzuur. Als men dus corrigeert voor transvetzuren dan zou dit bij beide diëten moeten gebeuren! Onafhankelijk van het energie percentage (en%) van welk vet dan ook, blijft de verandering in LDLchol/HDL chol dus een redelijke maat voor het dieet succes. Gezien de redelijke kwalitatieve vergelijkbaarheid met het effect van verzadigd vet (zie boven), mogelijk 30% lagere effectiviteit en het feit dat transvet ook in het verzadigd vet voorkomt ben ik niet zo'n voorstander van een statistische correctie voor transvet. Immers, men selecteert dan op socio-economische status (SES) want transvet is goedkoop. Dit impliceert dat veel meer studies de lipidhypothese ondersteunen, zie de literatuurlijst in Wikipedia (5).

Vervanging van verzadigd door meervoudig onverzadigd vet

Uit de 7 landen studie trok Keys conclusies over een relatie tussen het en% verzadigd vet in het dieet en de sterfte per 1000 inwoners. In de vorige eeuw is deze stelling algemeen als wet geaccepteerd, maar nu komen er twijfels zoals o.a. geuit door het 'Cholesterol kritisch forum'; inspiratiebron voor Muskiet e.a. Retrospectief blijkt dat Keys resultaten weglief (6). Uiteraard is een goede correlatie nog geen bewijs dat beide onderzochte variabelen causaal met elkaar verbonden zijn. Deze typische land- en streek-eigen diëten verschilden niet alleen in het en% meervoudig onverzadigd vet maar ook wat betreft de andere nutriënten, zoals van verzadigd vet, de hoeveelheid groenten etc. en . . . uiteraard verschilde de leefstijl ook. Zoals hieronder aangegeven moet men deze kwantitatieve formules in de tijd plaatsen; een tijd met veel lichamelijke arbeid waarvoor veel calorieën geconsumeerd moesten worden. Later, met een meer sedentair leven, werd er minder vet gegeten en werden andere factoren belangrijk, zoals de hoeveelheid beweging, de kwalitatieve samenstelling van het dieet etc. Geleidelijk aan komen we dus terug bij af, het geabstraheerde weer opgetuigd tot een compleet leefpatroon. Mede dankzij de uitgave van Albert Heijn's Allerhande en populaire eettrubrieken lukte dat; uiteindelijk deed zelfs de Aldi mee. Wat Keys niet voorzag was de competitie van plantsterolen met cholesterol bij de absorptie in de darm, welke mogelijk al op dit niveau speelt. Later is dit proces in de vorm van stanolrijke margarine een commercieel succes geworden.

Muskiet e.a. melden dat de cholesterolreducties bij epidemiologische studies ten gevolge van de dieetverwisseling verzadigd vet (VV) naar meervoudig onverzadigd vet (MOV) tegenvallen. We meten namelijk in de marge van de effecten die al plaats hebben door alleen maar te 'participeren'. Bedenk wel dat de Keys's formules stamt uit 1953 in een tijd dat aan jongeren tot 55 en% vet waarvan 35 en% uit melkvet werd geadviseerd met ook nog exogeen cholesterol. Door veel lichamelijke arbeid hadden ze een hogere lipoproteïne lipase (LPL) activiteit wat de geproduceerde chylomicronen en VLDL snel kon hydrolyseren. Tegelijk klonken er toen al stemmen om een deel van het verzadigde

vet te vervangen door MOV; dit advies bleek later van groot belang toen de mens een meer sedentaire leefstijl ontwikkelde. Los van het cholesterol geïnduceerde effect op atherosclerose verminderen MOV het risico op trombose. Op het klassieke verzadigd vet dieet zal het effect van overstap naar MOV groot zijn geweest, in de orde van wat Keys begrootte. Consumeert men al enige MOV dan is het effect minder dan verwacht.

Het is geen sinecure om in het verlengde van een dieetovergang leidend tot een ongeveer 10% lager cholesterol hiervan ook de gezondheidsimplicaties vast te stellen zoals het CAD risico en het effect op overleven. Toch is dit meermalen gelukt zoals eerder is aangegeven. Muskiet e.a. hekelen soms het marginale van de Keys' adviezen. Zij stellen dat onvoldoende consumptie van vis, groente en fruit ook heel belangrijk zijn bij de preventie van CAD. Inderdaad verzwakt dit het gehypothetiseerde, exclusieve, effect van MOV. Zoals Muskiet elders ook aangeeft wordt hiermee het belang van cholesterol als risico factor gerelativeerd. Echter, de epidemiologische impact van $\pm 0,2$ mmol/l cholesterol is groot. Anderzijds praten we nu in alle ernst over het behandelen van 'normalen'.

Uiteraard is de concrete behandeling van patiënten met een hoog risico op CAD van geheel andere orde; er is minder ruis om de pathofysiologie op te helderen en een therapie te ontwikkelen. Patiënten met familiale hypercholesterolemie (FH heterozygoten hebben een plasma cholesterol tussen 9-13 mmol/l; de zeldzame homozygoten zelfs tussen 14-26 mmol/l) zijn met een dieet niet te helpen, zelfs niet als dit aangevuld wordt met cholestyramine en later ook nog clofibrat erbij. Grootschalige interventiestudies wat betreft de vermindering van CAD en verbetering van de overleving lieten zien dat de bereikte cholesterol dalingen van 15 tot 20% kennelijk onvoldoende waren. Met de later ontwikkelde statines kon bij heterozygoten een cholesterolreductie van gemiddeld 35% worden verkregen. Vanaf de allereerste interventiestudie bleek CAD verminderd te zijn en was de overleving verlengd. Statines remmen de synthese van cholesterol en stimuleren de afbraak via de LDL receptor (bij FH heterozygoten neemt deze LDL-receptor gemedieerde afbraak van cholesterol daardoor toe tot > 50%). Recent lukte het om bij dergelijke patiënten met 4 wekelijkse injecties van een Mab de recycling van de LDL receptor te versterken wat leidde tot een tweede therapiemogelijkheid met LDL-chol dalingen van -43 tot -55%, afhankelijk van de dosis Mab (350 of 420 mg) (7). Combinatetherapie met een statine bij FH patiënten leidt nu tot de gewenste superlage cholesterolconcentraties zoals die bij atherosclerose-vrije proefdieren voorkomen (rond 2-2,5 mmol/l). De concentratie van de merker LDL-chol blijkt een goede maat voor het risico op CAD. De onmogelijkheid klinisch significante cholesterolverlagingen bij deze patiënten te verkrijgen met dieet alleen of in combinatie met conventionele hypolipidemica kan men beschouwen als een 'failliet'. Anderzijds leidde dit tot een 'doorstart', de ontdekking van statines: een van de grootste successen van de biomedische research na de oorlog, met een Nobelprijs beloond. Wederom had een product geïsoleerd uit schimmels (statine) een grote klinische betekenis gekregen, net

als eerder de antibiotica en recent nog de enzymen die toegevoegd worden aan enzymatische diagnostische reagentia.

Wereldwijd worden nu patiënten met FH en zelfs hun aangedane kinderen behandeld met statines. Op het laboratorium wordt nog zelden een plasma cholesterol boven 8 gemeten, elke FH patiënt is nu wel bekend door familieonderzoek.

De aandacht richtte zich daarna op het tweede echelon: personen met een minder hoog cholesterol. Achtereenvolgens betrof dit: patiënten met Familiäre Dysbetalipoproteïnemie (type III hyperlipidemie), met familiair gecombineerde hyperlipidemie (FCH), met metabool syndroom, met normocholesterolemische hyper-apobetalipoproteïnemie (los van studies bij patiënten die een hartprobleem hadden). Hoewel enkele vormen al goed behandelbaar waren met, bijvoorbeeld, clofibraat en gewichtreductie bleken statines voor alle vormen effectief lipiden verlagend. Geleidelijk aan werd het steeds moeilijker om nog hyperlipidemische poolplasma's te verzamelen op ons laboratorium gespecialiseerd in hyperlipidemieën, zelfs als niet nuchter plasma geïncludeerd werd.

Atherogene dyslipidemie door verandering dieet

Uiteindelijk had men alle hyperlipidemieën waar statines effect hadden wel in beeld. Daarna kwamen er steeds meer studies die zich concentreerden op CRP. Ook bij FCH patiënten was CRP regelmatig verhoogd (8), hoewel aanzienlijk minder dan bij infecties of chronische ontsteking. Onderzoek bij postmenopausale vrouwen en vrouwen op orale contraceptiva leidde tot de conclusie dat hs-CRP van belang was bij de risicoschatting voor hartziekten (9,10). Verbazend, immers tot de menopauze zijn vrouwen door de oestrogenen min of meer gevrijwaard voor CAD. Orale contraceptiva kunnen dit enigszins negatief beïnvloeden. Met het verminderen van de hyperlipidemie incidentie door dieet of statines, rees dus de ster van de merker hs-CRP. De leeftijd van de onderzochte groepen was echter aanzienlijk hoger komen te liggen dan van de heterozygote FH groep. Dit hoeft niet te verbazen: de leeftijd is immers een heel belangrijke risicofactor voor CAD.

Om terug te gaan naar FCH en normolipidemische hyper-apobetalipoproteïnemie. In de families met FCH bepaalden we lipiden zowel in 1994 als in 1999 op een normaal dieet (11). Terwijl men dus ook 5 jaar ouder was geworden, normaliseerde voor 8% het beeld terwijl voor 9% het beeld FCH werd. Vooral bij de laatste shift van normaal naar FCH steeg de BMI van 25,4 naar 28,0, terwijl in de shift van FCH naar normaal, apo B veelal boven normaal bleef. De differentiële shift naar normolipemisch of naar FCH betrof plasma chol en TG, LDL-chol en totaal apo B welke tegengesteld veranderden met HDL-chol. In de 90-er jaren van de vorige eeuw propageerde men aanvankelijk het KH-rijke dieet; vrij snel werd dit weer ontmoedigd (12). Het plasma cholesterol daalde weliswaar, maar te vaak werd het risico weer verhoogd door overconsumptie van suikers met een hoge glycemische waarde wat leidde tot insulineresistentie en dyslipidemie. Wanneer dit voortgaat, dan raakt de suikerhuishou-

ding ontregeld en de BMI neemt toe ook al omdat men doorgaans minder beweegt. Het risico bestaat dat men in een neerwaartse spiraal naar obesitas verzeilt. Het is hier waar Muskiet e.a. voor waarschuwen met de obesitas epidemie in de USA in het achterhoofd. Zij stellen dat een dieet rijk aan verzadigd vet een betere voedingsverzadiging geeft zonder dat het bloedvet stijgt: ref 138-142 (pg 186-187). Echter, men gaat hier uit van een hypocalorisch KH arm dieet met relatief veel verzadigd vet. Wederom: de dieeteffecten zijn klein t.o.v. het 'participatie' effect. Dit is dus nog geen alternatief voor potentieel obese mensen. Montignac waarschuwde in de jaren '90 van de vorige eeuw voor voeding met een hoge glycemische index die in combinatie met verzadigd vet extra gewicht oplevert, dus of dit voorstel over een kwalitatieve verandering de diabetes epidemie kan verminderen blijft de vraag. Gezien de cijfers voor de FCH populatie lijkt het waarschijnlijk dat deze semi-wetenschappelijke overwegingen het gewone publiek nauwelijks bereikten. Het huidige TV programma Obese zal deze groepen naar verwachting goed aanspreken. Men ziet de problemen van obese patiënten en ook dat men met een dieet en veel beweging een flink aantal kilo's kan verliezen, vaak blijvend. Zo niet dan speelt de emotie mee.

Wij stelden bij FCH patiënten verhoogde apo B waarden vast met een relatief zwaar LDL dat sneller oxideerbaar was (13); het CRP was vaak verhoogd en het criterium lage graad systematische low graad inflammatie dat Muskiet et al. toedichten aan het metabool syndroom zou op hen van toepassing kunnen zijn. Boven bleek dit BMI gerelateerd, zoals ook bij het metabool syndroom (14). Het lijkt onwaarschijnlijk dat zij veel KH consumeren; bovendien is de diagnose FCH al van 1973, lang voordat KH rijke diëten opgang deden. Dit sluit natuurlijk andere situaties niet uit.

Cholesterol of CRP?

In 'FH-model' konijnen stelden wij in de tijd verminderde atherosclerose vast na het reduceren van verhoogde cholesterolconcentraties (15, 16). De cholesterol dalingen werden verkregen door het wegvangen van galzuren (als cholesterolprecursor) op 2 verschillende manieren of door een statine. Vermindering van de ontsteking door de biologische afbraak van LDL met extra vitamine E te remmen had geen effect. Het circulerende LDL van deze konijnen met erfelijk FH had nog een behoorlijke 'lag time' wat met extra vit E verder verlengd kon worden zonder extra effect op de atherogenese (17). Uit alle experimenten kwam duidelijk naar voren dat het plasma cholesterol de trigger is bij de atherogenese. Ook oestrogenen en experimentele hormonen, in gebruik voor behandeling van postmenopausale klachten, werken zo: een betere klaring in de lever verlaagt de concentratie van atherogene lipoproteïnen (18, 19). Zonder deze hormonen vervuult het biologisch gemodificeerd LDL de lever, leidend tot cholestase. Met toenemende cholestase en verminderde leverfunctie is er meer atherosclerose. Atherosclerose lijkt dus een probleem van de lever en inderdaad levertransplantatie bij homozygote patiënten met FH leidde tot normalisering van het plasma LDL en regressie. De verhoogde CRP waarden bij varkens op

een atherogeen dieet en de sterke correlatie ($R^2 = 0,95$, $n=6$; $p < 0,001$) zoals gevonden tussen het serum CRP en het oppervlak van fatty streaks in de aorta moet op vergelijkbare manier worden uitgelegd (20).

Atherosclerotische plaques zijn ontstekingen. Echter, het CRP is afkomstig uit de lever en wordt in de acute fase over-gesyntetiseerd, vermoedelijk op plaatsen met leververvetting of de Kupferse cellen. Mogelijk zijn deze levercellen op den duur niet meer in staat om de cholesterolrijke lipoproteïnen af te breken en/of verder te metaboliseren. Bij CHD patiënten kan dit zelfs spelen bij een 'normaal' cholesterol, want dit ligt altijd nog hoger dan het basishoorniveau van 2-2,5 mmol/l van atherogenese vrije proefdieren. Dit is de reden dat statine behandeling deel uitmaakt van een therapie voor secundaire preventie. Onze resultaten sluiten een ontstekingsproces niet uit. Echter in deze lijn doorredenerend is CRP een soort peilstok hoeveel (biologisch gemodificeerd) LDL de lever geklaard heeft en zo elders de bloedvaten heeft beschermd. Wat betreft de belofte van hs-CRP als merker voor vroegtijdig hartfalen: het is nog steeds wachten op een definitief advies van de AHA. Eigen literatuuronderzoek maakte duidelijk dat dit geen positief advies wordt, ondanks al meer dan 20.000 publicaties. Dit wordt onderstreept door Hemingway et al: CRP heeft hooguit toegevoegde waarde naast de andere gevestigde risicofactoren (21). Behandeling van patiënten met enkel een verhoogd CRP kost een vermogen, per uitgespaard hartprobleem is behandeling van hypercholesterolemie veel effectiever (22).

Position paper van de Internationale Atherosclerosis Society

Bijgaande visie sluit nauw aan bij het recent gepubliceerde Position Paper van de Internationale Atherosclerosis Society welke te vinden is via de link: <http://www.athero.org/IASPositionPaper.asp>; bekijk met name de Executive Summary. Hierin worden wereldwijde richtlijnen gegeven voor de behandeling van patiënten met hypercholesterolemie en dysbetalipidemie. Belangrijke punten in deze richtlijn:

- Ze zijn gebaseerd op internationale consensus
- VLDL-chol is ook atherogeen; de beste parameter voor risicoschatting en als uitgangspunt voor de behandeling van atherosclerose is dus non-HDL-chol ($< 3,4$ mmol/l);
- Bij preventie en behandeling eerst aandacht voor leefstijlfactoren en pas daarna voor medicamenteuze therapie; immers atherosclerose is primair het gevolg van een ongezonde leefstijl
- Betreffende leefstijl:
 - Verminder verzadigd vet tot liefst < 7 en%; en transvet $< 1\%$, met een totaal vet tot 20-25% of 30-35% (regionaal bepaald), maar slechts aanvullen in de vorm van onverzadigde vetzuren
 - Consumeer veel fruit, groenten en vezels, weinig natrium en veel kalium, wees zuinig met alcohol
 - Let op gewicht (BMI); is dit te hoog verhoog de lichamelijke activiteit. Bij het metabool syndroom leidt dit tot verlaging van metabole risico factoren (zie ook ref 14).

Literatuur

1. Muskiet FAJ, Muskiet MHA, Kuipers RS. Het faillissement van de verzadigd vethypothese van cardiovasculaire ziektes. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk*. 2012; 37: 176-95.
2. Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, Majchrzak-Hong SF, Faurot KR, Suchindran CM, Ringel A, Davis JM, Hibbeln JR. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *Br Med J*. 2013; 346: e8707.
3. Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak SF, Davis JM. n-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2010; 104: 1586-600.
4. Brouwer IA, Wanders AJ, Katan MB. Effect of animal and industrial trans fatty acids on HDL and LDL cholesterol levels in humans- A quantitative review. *Plos One*. 2010; 5: e9434.
5. <http://en.wikipedia.org/wiki/Lipidhypothesis>.
6. The fear of saturated fat and cholesterol. <http://paleodiet-lifestyle.com/fear-of-saturated-fat-and-cholesterol/>
7. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Scott M, Wasserman SC, Stein EA. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The reduction of LDL-c with PCSK9 inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia disorder (Rutherford) randomized trial. *Circulation*. 2012; 126: 2408-17.
8. van Wissen S, Trip MD, Smilde TJ, de Graaf J, Stalenhoef AF, Kastelein JJ. Differential hs-CRP reduction in patients with familial hypercholesterolemia treated with aggressive or conventional statin therapy. *Atherosclerosis*. 2002; 165: 361-6.
9. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem*. 2001; 47: 403-411.
10. Hemelaar M, Kenemans P, Schalkwijk CG, Braat DDM, van der Mooren MJ. No increase in C-reactive protein levels during intranasal compared to oral hormone therapy in healthy post-menopausal women. *Hum Reprod*. 2006; 21: 1635-42.
11. Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJ, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22: 274-82.
12. Hauner H, Bechthold A, Boeing H, Brönstrup A, Buyken A, Leschik-Bonnet E, Linseisen J, Schulze M, Strohm S, Wolfram G. Evidence-based guideline of the German nutrition society: Carbohydrate intake and prevention of nutrition-related diseases. *Ann Nutr Metab*. 2012; 60 (suppl 1): 1-58.
13. Bredie SJ, de Bruin TW, Demacker PN, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Comparison of gemfibrozil versus simvastatin in familial combined hyperlipidemia and effects on apolipoprotein-B-containing lipoproteins, low-density lipoprotein subfraction profile, and low-density lipoprotein oxidizability. *Am J Cardiol*. 1995; 75: 348-53.
14. Demacker PN. The metabolic syndrome: definition, pathogenesis and therapy. *Editorial. Eur J Clin Invest*. 2007; 37: 85-9.
15. van Niekerk JL, Demacker PN, Hendriks T, de Boer HH. Partial ileal bypass inhibits atherosclerosis in WHHL rabbits. *Atherosclerosis*. 1983; 48: 243-52.
16. Kroon AA, Stalenhoef AF, Buikema H, Demacker PN, de Wilde PC, Leijten PA, van Gilst WH. The effect of cholesterol reduction on the endothelial function and progression of atherosclerosis in WHHL rabbits. *Atherosclerosis*. 1993; 103: 221-230.

17. Kleinveld HA, Hak-Lemmers HL, Hectors MP, de Fouw NJ, Demacker PN, Stalenhoef AF. Vitamin E and fatty acid intervention does not attenuate the progression of atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15: 290-7.
18. Zandberg P, Peters JL, Demacker PN, Smit MJ, de Reeder EG, Meuleman DG. Tibolone prevents atherosclerotic lesion formation in cholesterol-fed, ovariectomized rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 1844-54.
19. Sun H, Koike T, Ichikawa T, Hatakeyama K, Shiomi M, Zhang B, Kitajima S, Morimoto M, Watanabe T, Asada Y, Chen YE, Fan J. C-reactive protein in atherosclerotic lesions. *Am J Pathol.* 2005; 167 (4): 1139-48.
20. Koopmans SJ, Dekker R, Ackermans MT, Sauerwein HP, Serlie MJ, van Beusekom HMM, van den Heuvel M, van der Giessen WJ. Dietary saturated fat/cholesterol, but not unsaturated fat or starch, induces C-reactive protein associated early atherosclerosis and ectopic fat deposition in diabetic pigs. *Card Diabetol.* 2011; 10: 64.
21. Hemingway H, Philipson P, Chen R, Fitzpatrick NK, Damant J, Shipley M, Abrams S, et al. Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: A systematic review and meta-analysis of 83 markers of C-reactive protein in stable coronary artery disease. *Plos Med.* 2010; 7 (6): e10000286.
22. Vaccarino V, Bremner JD, Kelly ME. Jupiter: a few words of caution. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009; 2: 286-88.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2013; 38: 222-224

Weer tien jaar publicaties der leden NVKC (2002-2011) en de PPO Database

J. van PELT

Iets meer dan 10 jaar geleden verscheen de beschouwing getiteld: 'Tien jaar publicaties der leden NVKC (1992-2001)' (Ned Tijdschr Klin Chem 2002; 27: 235-236). De overzichten werden gemaakt aangezien "de redactie van het Tijdschrift het wenselijk achtte, mede op basis van vele verzoeken in deze, om per jaar een overzicht te laten verschijnen van wetenschappelijke publicaties van NVKC-leden". In de beschouwing werden de publicaties van de leden NVKC geanalyseerd wat betreft herkomst: academisch of algemeen ziekenhuis en biochemisch of klinisch. De laatste categorieën waren onderverdeeld in vele subcategorieën en het artikel bevatte ook een oproep aan de Wetenschapscommissie om tot een eenvoudiger indeling te komen.

De Wetenschapscommissie heeft zich dit aangetrokken en vanaf 2002 is er, zoals te zien is in tabel 1, een andere subverdeling gehanteerd, namelijk de categorieën Analytisch, Klinisch en Bedrijfsvoering. De categorie Bedrijfsvoering bleef gehanteerd met de onderverdeling: kwaliteit, dienstverlening, POCT en diversen.

Maar er veranderde meer. Aanvankelijk werden de overzichten van publicaties per instituut of afdeling op diskette aangeleverd en de eerste bladzijden van de publicaties ter controle als hard copy, maar vanaf 2002 is de PPO database (Publicaties, Projecten, Onderzoek) ingevoerd. Deze database bevat publicaties, onderzoekslijnen, voordrachten en projecten van de leden van de NVKC. Echter het initiatief en de verantwoordelijkheid voor de (correcte) invoer kwam bij de leden te liggen en het was aan het begin onduidelijk hoe trouw de leden hierin zouden zijn.

Om de invoer te stimuleren worden sinds enige jaren de twee meest recent ingevoerde publicaties getoond op de homepage van de NVKC website. Ook is de vermelding van het desbetreffende artikel in de PPO

database één van de voorwaarden voor het winnen van de jaarlijkse 'wetenschapsprijs'. In de PPO database horen alleen artikelen opgenomen te worden waarvan minimaal één van de auteurs lid is van de NVKC, maar die hoeft geen registerlid te zijn. Tevens moet het artikel een PUBMED nummer hebben, echter de bijdragen verschenen in het NTKCL worden ook opgenomen. Abstracts en ingezonden brieven horen niet in de database thuis. Deze voorwaarden bleken niet altijd nageleefd te worden, maar inmiddels zijn de invoermogelijkheden hierop aangepast.

Inmiddels is de database in ongeveer 10 jaar tijd gevuld met 5659 publicaties, 122 proefschriften, 285 voordrachten, 86 projecten en 201 onderzoekslijnen (stand 7-8-2013). De projecten en onderzoekslijnen zijn ingebracht door 26 instituten waaronder 8 UMC's, 14 STZ laboratoria en 4 'algemeen'.

In de jaren 1992 - 2001 werden er in totaal 3251 publicaties ingediend met een gemiddelde van 325 publicaties per jaar. Uit het totaal van 5659 over de jaren 2002 - 2011 zou afgeleid kunnen worden dat de wetenschappelijke productie van de NVKC leden bijna verdubbeld is, echter dit blijkt toch veroorzaakt te worden door dubbele en onjuiste invoer en door bijdragen van niet-leden die overigens waarschijnlijk wel gerelateerd en verbonden zijn aan de diverse (onderzoeks)laboratoria. Bij de manuele invoer was er namelijk een directe controle op de soort publicatie, het instituut en de bijdrage van de NVKC leden. Bij de online invoer is dit vervalten en zeker in het begin bleken er ook publicaties ingevoerd te zijn zonder een NVKC lid als mede-auteur. Bij de samenstelling van het jaarlijkse overzicht van de publicaties van de leden is dit achteraf manueel gecorrigeerd waardoor de aantallen vermeld in de tabel wel de publicaties van de leden betreffen. Het totaal over de jaren 2002-2011 is dan 3355 met een gemiddeld aantal van 335 wat vrijwel gelijk is aan de tien voorgaande jaren.