

Begeleidingsbon – IBL Scan

Klantgegevens

E-mailadres

breedveld.bc@hetnet.nl

Eigen referentie

Bestelgegevens

Type	Titel	Titel artikel	Auteur	Jaar	Volume	Aflevering	Pagina	Signatuur
Anders	Epidemiologisch onderzoek voeding en atherosclerose in Zutphen : rapport van de Commissie Voeding en Atherosclerose van de Voedingsraad		Prof. den Hartog	1982			alle	NE 1984/6023 7

Opmerking van de klant:

Rapport betreft rapportage Zuithenonderzoek bij ouderen. Ben voormalig secretaris van de betreffende Commissie. Heb de huidploommeter van dat onderzoek aangeboden aan Museum Boerhave die hem graag aan hun collectie toevoegen. Bij voorbaat met documentatie over dat onderzoek waarbij die meter is gebruikt. Vandaar aanvraag voor een PDF van het volledige rapport.

B8473 b56
11F 1281/65727 p m/2

EPIDEMIOLOGISCH ONDERZOEK
VOEDING EN ATHEROSCLEROSE
IN ZUTPHEN

december 1982

Rapport van de Commissie Voeding en Atherosclerose van de
Voedingsraad

INHOUDSOPGAVE

	<u>blz.</u>
<u>Voorwoord</u>	1
1. Inleiding	4
2. Beschrijving van de onderzoekspopulatie en de gebruikte methoden van onderzoek	8
2.1. Selectie van de populatie	8
2.2. Voedselconsumptie-onderzoek in 1960, 1965 en 1970	9
2.3. Medisch onderzoek	9
2.4. Statistische analyses	12
3. Samenvatting van de resultaten	14
3.1. Veranderingen in de voedselconsumptie gedurende de periode 1960 - 1970	14
3.2. Relatie tussen energie-opneming, macrovoedingsstoffen-gebruik en indicatoren voor obesitas	15
3.3. Relatie tussen lichaamsgewicht, energie-opneming, macrovoedingsstoffengebruik en het serumcholesterolniveau	15
3.4. Relatie tussen energie-opneming, macrovoedingsstoffen-gebruik, de prevalentie van coronaire hartziekten en de sterfte aan coronaire hartziekten gedurende een onderzoeksperiode van 10 jaar.	16
3.5. Relatie tussen risico-indicatoren en de sterfte gedurende een periode van 10 jaar vervolgonderzoek van coronaire hartziekten, kanker en de totale sterfte.	17
4. Bespreking van de resultaten en conclusies	18
4.1. Veranderingen in de voedselconsumptie gedurende de periode 1960 - 1970	18
4.2. Relatie tussen energie-opneming, macrovoedingsstoffen-gebruik, indicatoren voor obesitas en het serumcholesterolniveau	20
4.3. Relatie tussen energie-opneming, macrovoedingsstoffen-gebruik, de prevalentie van coronaire hartziekten en de sterfte aan deze ziekten gedurende een onderzoeksperiode van 10 jaar.	22
4.4. Relatie tussen risico-indicatoren en de sterfte gedurende een periode van 10 jaar vervolgonderzoek aan coronaire hartziekten, kanker en de totale sterfte.	23
5. Nawoord.	24
6. Mogelijkheden voor voortgezette statistische analyse van de verzamelde gegevens.	26
7 Literatuur	30

BIJLAGEN

1. Samenstelling van de commissie in de periode 1958-heden
2. Overzicht van de medewerkers(sters) en hun werkzaamheden in het kader van het Zutphen Onderzoek in de periode 1960-1977
3. Epidemiologisch onderzoek "Voeding en atherosclerose", Zutphen, 1960/61: Eerste interimrapport
4. Epidemiologisch onderzoek "Voeding en atherosclerose", Zutphen, Tweede interimrapport
5. Epidemiologisch onderzoek "Voeding en atherosclerose", Zutphen, Derde interimrapport
6. Publicaties over het Zutphen Onderzoek
7. Populatie en methoden
8. Changes in energy and macronutrients in 871 middle-aged men during ten years of follow up
9. Energy and macronutrient intake in lean and obese middle-aged men
10. Body weight, diet and serumcholesterol in 871 middle-aged men during ten years of follow up
11. Diet, prevalence and 10 year mortality from coronary heart disease in 871 middle-aged men
12. Risk indicators for death from coronary heart disease, cancer and all causes in 878 middle-aged men during ten years of follow up

Voorwoord

Op voorstel van de Voedingsraad, gestimuleerd door Prof.Dr. A. Keys van de Universiteit van Minnesota in Minneapolis (School of Public Health, Laboratory of Physiological Hygiene), is in 1960 in Zutphen een longitudinaal onderzoek begonnen, onder de mannelijke bevolking van 40 t/m 59 jaar, naar mogelijke verbanden tussen de voedselconsumptie, de risico-indicatoren voor coronaire hartziekten en de incidentie van deze ziekten. Het onderzoek werd opgenomen in het door Prof.Dr. A. Keys gecoördineerde Zeven Landen Onderzoek, waarin naast Nederland ook Finland, Griekenland, Italië, Japan, Joegoslavië en de Verenigde Staten participeerden. Voor de begeleiding van het onderzoek te Zutphen werd door de Voedingsraad in 1958 de Commissie Voeding en Atherosclerose ingesteld. Voor de samenstelling van deze commissie gedurende de periode van 1958-1982 wordt verwezen naar bijlage 1.

In de periode 1960-1974 werd het Zutphen onderzoek uitgevoerd onder leiding van wijlen Prof.Dr. F.S.P. van Buchem. In tegenstelling tot de andere cohorten die deelnamen aan het Zeven Landen Onderzoek werden de mannen in Zutphen op aandringen van Prof.Dr. F.S.P. van Buchem jaarlijks onderzocht. Hierdoor kon van de mannen in de loop der jaren een unieke verzameling gegevens worden vastgelegd. Na het terugtrekken van Prof.Dr. F.S.P. van Buchem in 1976 trad mw. Dr. L.M. Dalderup (arts-chemicus) gedurende een periode als projectleider ad interim op. Zij was vanaf de allereerste voorbereidingen in 1957 bij het Zutphen onderzoek betrokken geweest. Voor een overzicht van de medewerkers (sters) en hun werkzaamheden in het kader van het Zutphen onderzoek in de periode 1960-1978 wordt verwezen naar bijlage 2.

In 1977 werd Dr.Ir. D. Kromhout, voedingskundige-epidemioloog, medewerker van het Instituut voor Sociale Geneeskunde van de Rijks Universiteit Leiden door de Voedingsraad verzocht om per 1 januari 1978 als projectleider van het Zutphen onderzoek te gaan fungeren, met als belangrijkste opdracht tot een afronding van het onderzoek te Zutphen te komen. Gedurende de periode september 1980 - september 1981 werd Dr.Ir. D. Kromhout door de Stichting voor Zuiver Wetenschappelijk Onderzoek in de gelegenheid gesteld een jaar in de Verenigde Staten van Amerika door te brengen. Op het Laboratory of Physiological Hygiene, School of Public Health, Minneapolis, werd door hem onder leiding van Prof.Dr. H. Blackburn en Prof.Dr. A. Keys een aanvang ge-

maakt met de statistische analyse van de in Zutphen verzamelde gegevens.

Deze werkzaamheden hebben geresulteerd in een vijftal artikelen over de verbanden tussen de voedselconsumptie, risico-indicatoren en coronaire hartziekten (zie bijlagen 8 t/m 12).

Het onderhavige rapport, dat als een eindrapportage aan de Voedingsraad moet worden beschouwd, omvat:

- Een uitwerking van de destijds door de Voedingsraad geformuleerde vraagstellingen.
- Bespreking van de resultaten, conclusies en mogelijkheden voor voortgezette statistische analyses.
- Als bijlagen o.a. een uitgebreide beschrijving van de onderzoekspopulatie, van de verzamelde variabelen en de daarbij gebruikte methoden, en de hierboven vermelde vijf artikelen.

Het onderzoek in Zutphen kon alleen worden gerealiseerd, doordat zeer veel personen zich voor dit onderzoek hebben ingezet en niet in het minst de deelnemers aan het onderzoek zelf. Ook aan de veldwerkers van het Zutphen onderzoek en alle personen die op één of andere wijze aan de realisatie van het onderzoek hebben bijgedragen is veel dank verschuldigd. Prof.Dr. A. Keys is dank verschuldigd voor de wijze waarop hij het Zutphen onderzoek begeleid heeft en inpasbaar heeft weten te maken in het door hem gecoördineerde Zeven Landen Onderzoek. Een bijzonder woord van dank gaat uit naar Dr.Ir. D. Kromhout zonder wiens inzet deze rapportage niet mogelijk zou zijn geweest.

Het onderzoek werd financieel mogelijk gemaakt door subsidies van de voormalige Voedingsorganisatie TNO, de Voedingsraad, de Rijks Universiteit Leiden en de Public Health Service van de Verenigde Staten van Amerika (Bethesda, Maryland). De Commissie Voeding en Atherosclerose van de Voedingsraad was op het moment van eindrapportage als volgt samengesteld:

voorzitter : Prof.Dr. C. den Hartog, emeritus hoogleraar in de Voeding en Voedselbereiding, Landbouwhogeschool te Wageningen

secretaris : Ir. B.C. Breedveld¹⁾, secretariaat Voedingsraad

de (plv) Raadsleden : Dr. L.M. Dalderup, 1e Hoofdgeneeskundige, Arbeidsinspectie (5e district), Amsterdam

Prof.Dr.Ir. R.J.J. Hermus, Hoofd Afdeling Voeding, Instituut voor Toxicologie en Voeding, CIVO-Instituten-TNO te Zeist

1) tevens rapporteur

de deskundigen : Dr. E. Dekker, Medisch directeur, Nederlandse Hart-
stichting te Den Haag

Dr. H.J.M. Kempen, Wetenschappelijk hoofdmedewerker,
Gaubius Instituut TNO te Leiden

Dr. J.F. May, Wetenschappelijk hoofdmedewerker, Af-
deling Cardiologie, Academisch Ziekenhuis te Groningen

de adviserende leden : E.B. Bosschieter, internist-geriater te Zutphen

Dr.Ir. D. Kromhout¹⁾, Wetenschappelijk hoofdmedewerker,
Instituut voor Sociale Geneeskunde, Rijks Universiteit
te Leiden

Drs. C. de Lezenne Coulander, Wetenschappelijk mede-
werker, Instituut voor Sociale Geneeskunde, Rijks
Universiteit te Leiden

Ten behoeve van de eindrapportage werd voorts een beroep gedaan op de deskun-
digen:

A. Hofman, arts, Wetenschappelijk medewerker, Instituut
Epidemiologie, Erasmus Universiteit te Rotterdam

J.P. Vandenbroucke, internist, Wetenschappelijk mede-
werker, Instituut Epidemiologie, Erasmus Universiteit
te Rotterdam

1) tevens rapporteur

1. Inleiding.

Het Zutphen onderzoek vormt de Nederlandse bijdrage aan het door Prof.Dr. A. Keys, Minneapolis, Minnesota, gecoördineerde Zeven Landen Onderzoek (Keys, 1967, 1970, 1980; Den Hartog, e.a., 1968). Het Zeven Landen Onderzoek werd destijds opgezet ten einde o.a. de volgende vragen te kunnen beantwoorden:

- In hoeverre kunnen de verschillen in incidentie van coronaire hartziekten tussen de zeven landen verklaard worden door de bekende risico-indicatoren voor coronaire hartziekten.
- Welke relaties bestaan er tussen de risico-indicatoren voor coronaire hartziekten en de incidentie van coronaire hartziekten binnen de verschillende populaties.
- Kunnen verschillen in incidentie van coronaire hartziekten tussen de verschillende populaties verklaard worden uit verschillen in voedingsstoffen-samenstelling van de geconsumeerde voeding?

De bedoeling van Prof.Dr. A. Keys was om in verschillende landen bij groepen van 500-1000 mannen, 40-49 jaar oud, één keer per 5 jaar naast een uitgebreid medisch onderzoek, het cholesterolgehalte in het bloed te laten bepalen en een onderzoek naar de voedselconsumptie te doen verrichten. Op aandringen van o.a. Prof.Dr. F.S.P. van Buchem werd het onderzoek in Zutphen breder opgezet. Zo werden tussen 1960 en 1970 de mannen in het Zutphen onderzoek jaarlijks medisch onderzocht, terwijl de deelnemers aan de andere onderzoeken in het kader van het Zeven Landen Onderzoek slechts eens in de 5 jaar werden onderzocht. In 1960, 1965 en 1970 werd er in Zutphen bij alle mannen een uitgebreid voedselconsumptie-onderzoek uitgevoerd. In de overige cohorten van het Zeven Landen Onderzoek werd een dergelijk onderzoek slechts één maal verricht bij een steekproef van de onderzoekspopulatie.

In de periode 1971-1980 werden de mannen in Zutphen in 1971, 1972, 1973 en 1977/'78 medisch onderzocht. Tevens vond er in die periode een continue morbiditeits- en mortaliteitsregistratie plaats. Voor de overige cohorten van het Zeven Landen Onderzoek vond na de eerste 10 jaar alleen een continue mortaliteitsregistratie plaats. In 1984 zal de 20-jaars mortaliteitsregistratie voor alle cohorten beëindigd worden.

Over de wijze waarop het Zutphen onderzoek is uitgevoerd en over de resultaten ervan is aan de Voedingsraad gerapporteerd door middel van drie interim-rapporten, die in resp. 1963, 1967 en 1970 zijn verschenen (zie bijlage 3, 4 en

5). Tevens verschenen er meer dan 40 publicaties in wetenschappelijke tijdschriften en boeken over onderdelen van het Zutphen onderzoek (zie bijlage 6). Deze publikaties betroffen met name de onderzoeksperiode van voor 1970.

Toen Dr. Ir. D. Kromhout op verzoek van de Voedingsraad de leiding van het onderzoek op zich nam, bestond zijn taak uit:

- a) het afronden van het in 1976 gestarte medisch onderzoek bij de Zutphense mannen
- b) het samenstellen van een databank, waarin alle binnen het Zutphen onderzoek verzamelde gegevens zouden zijn opgeslagen
- c) het opzetten van een mortaliteitsregistratie
- d) het analyseren van de verbanden tussen voedselconsumptie, de risico-indicatoren voor coronaire hartziekten en de incidentie van deze ziekten binnen het Zutphen onderzoek.

ad a: Medisch onderzoek.

Het in december 1976 gestarte medisch onderzoek werd in het voorjaar van 1979 afgesloten. De afronding van dit onderzoek duurde langer dan verwacht werd omdat 86 mannen thuis onderzocht moesten worden. In totaal namen 611 (ca. 91%) personen aan dit onderzoek deel.

ad c: Databank.

In de periode 1978-1980 werd door de statisticus Drs. C. de Lezenne-Coulander, in samenwerking met de projectleider het databestand van het Zutphen onderzoek geschoond en compleet gemaakt. Zo moest de bij het IWIS-TNO ondergebrachte databank, die de in de periode 1960-1973 verzamelde gegevens bevatte, worden aangevuld en gecorrigeerd. Het bleek nogal eens voor te komen dat meetresultaten van sommige personen die wel verzameld waren, b.v. resultaten van bloeddrukmetingen, niet in de databank voorkwamen. Dit moest worden gecontroleerd m.b.v. de oorspronkelijke formulieren. Voorts moesten de in de periode 1960-1970 verzamelde gegevens met betrekking tot de voedselconsumptie worden gecodeerd. Hiermee werd in 1978 begonnen. Deze werkzaamheden werden uitgevoerd door mw. H.A. Kenter, diëtist en mw. H. Kosten-Zoethout, lerares N-18. In het voorjaar van 1980 konden deze werkzaamheden worden afgerond.

Tevens moesten de morbiditeitsgegevens en mortaliteitsgegevens worden

gecodeerd, en de serumcholesterolwaarden worden aangepast aan het niveau van het Lipid Standardisation Laboratory, Atlanta, Georgia, V.S. Dit alles is beschreven in bijlage 7.

ad c: Mortaliteitsregistratie.

In 1978 waren niet alle doodsoorzaken van de in de periode 1960-1978 overleden personen bekend. Met de Geneeskundige Hoofdinspectie van het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne (contactpersoon: J.J.L. Pieters, arts) en met het Centraal Bureau voor de Statistiek (C.B.S.) (contactpersoon: mw. Dr. L.M. Friden) werd overeengekomen dat door het C.B.S. de op het doodsoorzakenformulier voorkomende doodsoorzaken van de overleden mannen voor het onderzoek ter beschikking zouden worden gesteld. Voor een beschrijving van de mortaliteitsregistratie wordt verwezen naar hoofdstuk 2 van dit rapport.

ad d: Statistische analyse.

In september 1980 werd begonnen met de statistische bewerking van de in de periode 1960-1970 verzamelde gegevens. Doel van het Zutphen onderzoek was na te gaan welke verbanden er bestaan tussen voedselconsumptie, risico-indicatoren voor coronaire hartziekten en de incidentie van deze ziekten bij mannen van middelbare leeftijd. Eén en ander werd geoperationaliseerd in de volgende probleemstellingen:

- Hoe is de voedselconsumptie van de Zutphense mannen veranderd in de periode 1960-1970.
- Welke verbanden bestaan er tussen energie-opneming, macrovoedingsstoffengebruik en indicatoren voor obesitas zoals Quetelet Index en huidploidikten.
- Welke verbanden bestaan er tussen lichaamsgewicht, energie-opneming, macrovoedingsstoffengebruik en serumcholesterolniveau zowel transversaal als longitudinaal.
- Welke verbanden bestaan er tussen energie-opneming, macrovoedingsstoffengebruik, de prevalentie van coronaire hartziekten en de sterfte aan coronaire hartziekten gedurende een onderzoeksperiode van 10 jaar.
- Welke verbanden bestaan er tussen risico-indicatoren, waaronder huidploidikten en serumcholesterolniveau en de sterfte aan coronaire hartziekten gedurende een onderzoeksperiode van 10 jaar.

Deze probleemstellingen beperken zich, op basis van de in het kader van het Zeven Landen Onderzoek verzamelde gemeenschappelijke gegevens, tot relaties tussen energie-opneming, macrovoedingsstofgebruik, andere risico-indicatoren voor het ontstaan van coronaire hartziekten zoals serumcholesterolgehalte, huidploidikten, bloeddruk, rookgewoonten en de prevalentie en incidentie van coronaire hartziekten gedurende een onderzoeksperiode van 10 jaar.

2. Beschrijving van de onderzoekspopulatie en de gebruikte methoden van onderzoek.

In dit hoofdstuk zijn de voor deze rapportage relevante aspecten weergegeven t.a.v. de selectie van de populatie, de verzamelde gegevens en de daarbij gebruikte methoden. Voor een uitgebreider overzicht, waarin o.a. het totaal van de verzamelde gegevens, andere deelonderzoekingen e.d. zijn opgenomen, wordt verwezen naar bijlage 7 "Populatie en methoden".

2.1. Selectie van de populatie.

Als locatie van het onderzoek werd destijds Zutphen gekozen omdat het een kleine stad betrof waarvan de inwoners, met name de ouderen, ten tijde van het begin van het onderzoek vrij sterk plaatsgebonden waren. Voorts was uit een eerder onderzoek naar voren gekomen dat de inwoners van Zutphen een grote bereidheid toonden om aan bevolkingsonderzoek mee te werken. Op 1 januari 1960 woonden in Zutphen ca. 2450 mannen in de leeftijd van 40-59 jaar. Daar het de bedoeling was ongeveer 1000 mannen bij het onderzoek te betrekken werd uit het bevolkingsregister een steekproef van 4 op elke 9 mannen van deze leeftijdsgroep getrokken. Voorwaarde hierbij was dat deze mannen minimaal vijf jaar in Zutphen woonachtig waren. In 1960 werd deze representatieve steekproef van 1088 Zutphense mannen, die tussen 1900 en 1919 geboren waren, uitgenodigd om aan een longitudinaal bevolkingsonderzoek mee te werken. De mannen werden medisch onderzocht en hun voedingsgewoonten werden nagevraagd. Aan het medisch onderzoek namen

Aantal deelnemers aan de verschillende deelonderzoekingen in de onderzoeksperiode 1960.

	alleen voedselconsumptie	Voeding en medisch onderzoek	alleen medisch	weigerders	totaal generaal
	137	912	7	32	1088
totaal voedselconsumptie- onderzoek	1049				
totaal medisch onderzoek			919		
in 1960 medisch onderzoek			909		
in 1960 medisch onderzoek, leeftijd 40-59 jaar			878		
in 1960 voedselconsumptie- en medisch onderzoek, leef- tijd 40-59 jaar	871				

919 (84,5%) mannen deel en aan het voedselconsumptie-onderzoek 1049 (96,4%) mannen¹⁾. Door 871 mannen van 40-59 jaar werd aan beide onderzoeken deelgenomen (zie overzicht onderzoekspopulatie 1960, blz 8). Het voedselconsumptie-onderzoek werd in 1965 en 1970 herhaald. Hieraan namen respectievelijk 719 en 615 mannen deel. Het medisch onderzoek werd in de periode 1960-1973 jaarlijks uitgevoerd. Het laatste medisch onderzoek werd in 1977/'78 verricht. Op het moment van rapportage vindt nog steeds de registratie van mortaliteits- en morbiditeitsgegevens plaats.

2.2. Voedselconsumptie-onderzoek in 1960, 1965 en 1970.

In 1960, 1965 en 1970 werd bij alle mannen informatie verzameld over de voedselconsumptie met behulp van de cross-check dietary history methode. Deze methode, die in dit onderzoek gericht was op een schatting van de gebruikelijke voedselconsumptie over een periode van 6-12 maanden voorafgaande aan het interview, is voor het eerst beschreven door Burke (1947). De cross-check dietary history methode werd door Dr.Ir. Th.F.S.M. van Schaik aangepast aan de Nederlandse situatie (Den Hartog, e.a., 1965). De energetische waarde en voedingsstoffensamenstelling van de voeding is berekend met behulp van een aangepaste UCV-voedingsmiddelentabel (Van der Haar en Kromhout, 1978). Deze tabel bevat de energetische waarde en voedingsstoffensamenstelling van voedingsmiddelen in de zestiger jaren.

2.3. Medisch onderzoek.

Lengte

De te onderzoeken personen werden gemeten zonder schoenen aan. De lengte werd afgelezen op 0,5 cm. nauwkeurig. Uiteindelijk is de lengte op de computertape in hele centimeters vermeld.

1) In publikaties van Prof.Dr. F.S.P. van Buchem over het Zutphen onderzoek wordt vermeld, dat er 918 mannen aan het medisch onderzoek in 1960 hadden deelgenomen, terwijl in publikaties van Prof. Keys een aantal van 878 wordt genoemd. Dit verschil wordt veroorzaakt doordat 10 mannen na 1960 voor de eerste keer medisch onderzocht werden, van één man de gegevens onvolledig waren en 29 mannen bij het eerste onderzoek ouder dan 59,5 jaar waren. Volgens de door Prof.Dr. A. Keys gehanteerde criteria bleven er uiteindelijk 878 mannen over, die ten tijde van het eerste medisch onderzoek 39,5-59,5 jaar waren. De commissie heeft besloten de criteria van Prof.Dr. A. Keys over te nemen, zodat het definitieve databestand de gegevens van 878 mannen bevat.

Gewicht

De te onderzoeken personen werden gewogen met ontbloot bovenlichaam en met sokken aan. Sleutels en andere voorwerpen werden uit de zakken van de broek verwijderd voordat de weging plaatsvond. De personen werden tot op 0,5 kg nauwkeurig gewogen. Het gewicht staat op de computertape vermeld in hele kilogrammen.

Huidploidikten

In 1960, 1963-1973 en 1977/'78 zijn twee huidploidikten gemeten, te weten boven de triceps en onder de punt van de scapula. Deze huidploidikten werden gemeten met een Harpender huidploidiktemeter. De triceps-huidploidikte werd gemeten aan de bovenarm, halverwege de afstand acromion-olecranon. De subscapulahuidploidikte werd gemeten onder de punt van de scapula in de richting van de huidlijnen. De huidploidikten werden drie keer gemeten. Alleen de laatste meting werd genoteerd, en wel in hele milimeters.

Serumcholesterolniveau¹⁾

Gedurende de periode 1960-1970 werden de serumcholesterolbepalingen voor het Zutphen onderzoek uitgevoerd door het voormalig laboratorium van het Nederlands Instituut voor de Volksvoeding (NIVV) te Wageningen. In de periode 1960-1965 werd het serumcholesterolgehalte bepaald volgens de niet-geautomatiseerde indirecte methode van Abell-Kendall (1952). In 1966 werd er overgeschakeld op een geautomatiseerde cholesterolbepaling. Bij deze bepaling werd de kleurreactie volgens Zlatkis e.a. (1953) voorafgegaan door een extractie met isopropanol (Leffler, 1959).

In de jaren 1960, 1965 en 1970 zijn serummonsters uitgewisseld tussen het NIVV en het Laboratory of Physical Hygiene (LPH), Minneapolis, USA, het coördinatiecentrum en referentielaboratorium van het Zeven Landen Onderzoek. Door het LPH werd het serumcholesterolgehalte bepaald volgens de Anderson-Keys modificatie van de Abell-Kendall methode. Tijdens de vermelde jaren werden zowel door het NIVV als het LPH cholesterolbepalingen uitgevoerd in respectievelijk 744, 79 en 100 serummonsters van de in Zutphen onderzochte mannen. In 1960 werd er geen statistisch

1) Hier en elders in dit rapport moet onder serumcholesterol verstaan worden: totaalserumcholesterol.

significant verschil tussen de resultaten van de serumcholesterolbepalingen van beide laboratoria waargenomen. In 1965 en 1970 bleken de resultaten van de serumcholesterolbepalingen in Wageningen gemiddeld 10% hoger te liggen in vergelijking met de resultaten in Minneapolis. De resultaten van de serumcholesterolbepalingen uitgevoerd door het NIVV zijn voor deze jaren gecorrigeerd tot op het niveau van het LPH zodat de resultaten van de serumcholesterolbepalingen te vergelijken zijn met die van de andere cohorten van het Zeven Landen Onderzoek.

Bloeddruk

De bloeddrukmeting werd uitgevoerd met een geijkte kwikmanometer en met een manchet van 12 x 23 cm. De bloeddruk werd aan de rechterarm gemeten terwijl de onderzochte persoon zich in liggende positie bevond. De systolische en diastolische (fase V) waarden werden zo nauwkeurig mogelijk afgelezen, wat in de praktijk meestal neerkwam op 5 mm Hg nauwkeurig. De eerste bloeddrukmeting vond aan het begin van het lichamelijk onderzoek plaats. De tweede en de derde meting aan het eind ervan. Alleen de waarden van de derde meting werden genoteerd.

Rookgewoonten

Informatie over het roken van sigaretten, sigaren en pijp werd verkregen d.m.v. een vragenlijst waarvan de vragen mondeling gesteld werden tijdens het medisch onderzoek. In 1960 werd de door het LPH voor het Zeven Landen Onderzoek ontwikkelde vragenlijst gebruikt. In 1965 en 1970 werden in Nederland ontwikkelde vragenlijsten gebruikt. De gegevens over de rookgewoonten van 1960, 1965 en 1970 zijn gecodeerd volgens de door het LPH voorgeschreven wijze (Keys e.a., 1967).

Morbiditeits- en mortaliteitsregistratie

De afdeling bevolking van de stad Zutphen levert iedere week een computeruitdraai waarop alle personen vermeld staan die in de voorafgaande week in Zutphen zijn overleden. Van de overledenen die deel uit maakten van de onderzoekspopulatie wordt via huisartsen en specialisten informatie verzameld over de ziektegeschiedenis en doodsoorzaak. Van de mannen die niet meer in Zutphen woonachtig zijn wordt d.m.v. een vragenlijst die

één maal per twee jaar wordt verzonden, informatie verkregen over hun gezondheidstoestand. Op deze wijze kan tevens worden nagegaan welke mannen overleden zijn. Van deze overledenen wordt op dezelfde manier als hierboven beschreven voor de Zutphense mannen, informatie over de ziektegeschiedenis en doodsoorzaken verkregen.

De informatie over de ziektegeschiedenis en doodsoorzaak van de overledenen wordt beoordeeld door artsen en medisch doctorandi van het Instituut voor Sociale Geneeskunde. Na vergelijking met de informatie over de doodsoorzaak op het B-formulier van het Centraal Bureau voor de Statistiek wordt de onderliggende doodsoorzaak vastgesteld. Het voordeel van deze werkwijze is dat de onderliggende doodsoorzaak wordt vastgesteld door deskundigen die de overledenen persoonlijk niet hebben gekend.

De doodsoorzaak van de mannen die in de periode 1960-1968 overleden zijn, zijn gecodeerd volgens de ICD (International Classification of Diseases)-codes van de 7e herziening en de doodsoorzaken van de personen die in de periode 1969-1978 overleden zijn, volgens de ICD-codes van de 8e herziening. Uiteindelijk zullen alle doodsoorzaken volgens de 8e herziening gecodeerd worden. Het vaststellen en het coderen van de doodsoorzaken heeft plaatsgevonden volgens de daarvoor door de Wereld Gezondheidsorganisatie vastgestelde richtlijnen. Bij de huidige analyses is uitgegaan van de doodsoorzakencodering zoals die door Prof.Dr. A. Keys wordt toegepast in het kader van het Zeven Landen Onderzoek.

2.4. Statistische analyses.

De statistische analyses zijn uitgevoerd met de PDP11/70 computer van het Laboratory of Physiological Hygiene en met de Amdahl V7B en IBM 370/158 computers van het Centraal Rekencentrum van de Rijks Universiteit Leiden. Hierbij werd gebruik gemaakt van het standaardpakket biomedische computerprogramma's van BMDP (Dixon en Brown, 1981).

Verschillen tussen twee groepen werden getoetst met een t-test, indien mogelijk werd er een gepaarde t-test gebruikt. Verschillen tussen twee groepen waarvan de onderzochte variabele niet voldeed aan een normale verdeling, werden getoetst met de test van Wilcoxon. Verbanden tussen

twee continue variabelen werden geanalyseerd met behulp van lineaire correlatiecoëfficiënten. Multiple stapsgewijze regressie analyses werden uitgevoerd als meerdere onafhankelijke variabelen gecorreleerd waren met de onderzochte afhankelijke variabelen.

Relaties tussen risico-indicatoren en sterfte werden als volgt geanalyseerd. Eerst werd nagegaan of er significante verschillen in niveaus van risico-indicatoren bestonden tussen overledenen en nog levenden. Dit werd getoetst met een t-test. Vervolgens werden de voor de leeftijd gestandaardiseerde sterftecijfers berekend voor de vijf quintielen van de risico-indicatoren. Tenslotte werd met behulp van de multiple logistische functie nagegaan welke risico-indicatoren een bijdrage leverden aan de verklaring van de sterfte.

3. Samenvatting van de resultaten.

In dit hoofdstuk worden de belangrijkste resultaten van het Zutphen onderzoek, zoals uitgewerkt in het kader van de vraagstelling van de Voedingsraad in het kort besproken. Voor een meer uitgebreide bespreking wordt verwezen naar de vijf artikelen in bijlagen 8 t/m 12.

3.1. Veranderingen in de voedselconsumptie gedurende de periode 1960-1970.

In de periode 1960-1970 daalde de dagelijkse energie-opneming gemiddeld met ongeveer 450 kcal (1890 KJ). Deze afname van de energie-opneming ging gepaard met een sterke daling van de consumptie van plantaardige producten, zoals brood en aardappelen, wat leidde tot een verminderde opneming - zowel in absolute zin als uitgedrukt in de procentuele bijdrage aan de energie-opneming - van plantaardig en totaal eiwit, polysachariden en totaal koolhydraten en de hoeveelheid voedingsvezel. De opneming van dierlijk eiwit steeg met gemiddeld 2 g per dag in de periode 1960-1965 en bleef daarna op constant niveau. De enige voedingsstof waarvan de consumptie verhoudingsgewijs sterk steeg was alcohol, hoewel het gemiddelde absolute consumptieniveau laag was. De bijdrage van de alcoholconsumptie aan de dagelijkse energievoorziening nam toe van 1% in 1960 tot ruim 2,5% in 1970. Voorts nam het percentage energie geleverd door dierlijk eiwit, meervoudig onverzadigde vetzuren en oligosachariden en de hoeveelheid cholesterol in de voeding uitgedrukt per 1000 kcal (4200 KJ) toe gedurende de onderzoeksperiode van 10 jaar. Al deze veranderingen waren statistisch significant ($p < 0,001$). Er werden geen consistente veranderingen waargenomen in het percentage energie dat geleverd werd door verzadigd, mono-onverzadigd en totaal vet in de voeding.

De mannen die op voorschrift van een arts een dieet volgden (1960: ca. 7%; 1970: 12%) consumeerden gemiddeld 500 kcal (2100 KJ) minder dan degenen die geen dieet volgden. Mannen in de leeftijd van 65-69 jaar bleken gemiddeld 200-300 kcal (840-1260 KJ) per dag minder te consumeren dan de mannen die 50-64 jaar oud waren. De resultaten van multivariate analyses bevestigen dat er een significant verband bestaat tussen de energie-opneming en de leeftijd enerzijds en het feit, dat de mannen op doktersvoorschrift een dieet volgden anderzijds ($p < 0,001$) (zie bijlage 8).

3.2. Relatie tussen energie-opneming, macrovoedingsstoffengebruik en indicatoren voor obesitas.

In de periode 1960-1970 nam het gemiddelde lichaamsgewicht van de mannen met 3,5 kg toe, terwijl in die zelfde periode de energie-opneming met gemiddeld 450 kcal (1890 KJ) daalde. Uit de analyse van de in 1960 verzamelde gegevens bleek dat de voeding die de mannen in het hoogste quartiel van de verdeling van de som van de twee huidplooidikten of de Quetelet Index gebruikten gemiddeld 300-400 kcal (1260-1680 KJ) minder bevatte dan de voeding van de mannen in het laagste quartiel. Het verschil tussen deze quartielen was nog groter als de energie-opneming werd uitgedrukt per kg lichaamsgewicht. Univariante analyses lieten zien dat de mannen in het hoogste quartiel minder macrovoedingsstoffen consumeerden met uitzondering van alcohol. Multivariate analyses bevestigden dat de energie-opneming per kg lichaamsgewicht zeer sterk negatief gecorreleerd was met de indicatoren voor de hoeveelheid lichaamsvet, terwijl de opneming van verzadigde vetzuren, polysachariden, oligosachariden en alcohol positief gecorreleerd was met deze indicatoren (zie bijlage 9).

3.3. Relatie tussen lichaamsgewicht, energie-opneming, macrovoedingsstoffen-gebruik en het serumcholesterolniveau.

Het lichaamsgewicht van de mannen bleek in 1960, 1965 en 1970 positief gecorreleerd te zijn met het niveau van het serumcholesterol. In deze drie jaren was de energie-opneming per kg lichaamsgewicht negatief gecorreleerd met het serumcholesterolgehalte ($p < 0,001$), terwijl in 1960 en 1970 het alcoholgebruik positief gecorreleerd was met het serumcholesterolgehalte ($0,001 < p < 0,01$). Deze verbanden bleven bestaan na het uitvoeren van multivariate analyses.

Veranderingen van het lichaamsgewicht gedurende een periode van 5 en 10 jaar vervolgonderzoek waren sterk positief gecorreleerd met veranderingen van het serumcholesterolgehalte in deze perioden ($p < 0,001$). De resultaten van multivariate analyses tonen aan dat een verandering van 1 kg lichaamsgewicht gepaard ging met een verandering van 2 mg/dl van het serumcholesterolgehalte in dezelfde richting.

Veranderingen in de hoeveelheid cholesterol in de voeding waren eveneens positief gecorreleerd met veranderingen in het serumcholesterolgehalte. Na

multivariate analyses bleek deze correlatie alleen significant te zijn voor de veranderingen over een periode van 10 jaar en niet voor veranderingen over beide perioden van 5 jaar ($0,01 < p < 0,05$) (zie bijlage 10).

3.4. Relatie tussen energie-opneming, macrovoedingsstoffengebruik, de prevalentie van coronaire hartziekten en de sterfte aan coronaire hartziekten gedurende een onderzoeksperiode van 10 jaar.

Bij de aanvang van het onderzoek in 1960 leden 14 mannen aan coronaire hartziekten. Zij consumeerden gemiddeld 500 kcal per dag (2100 KJ) minder dan de mannen die in 1960 vrij waren van coronaire hartziekten. Een derde van de mannen die in 1960 leden aan coronaire hartziekten volgden op voorschrift van een arts een dieet. In de voeding van de mannen die in 1960 leden aan coronaire hartziekten was het percentage energie geleverd door meervoudig onverzadigde vetzuren hoger dan dat in de voeding van de overige mannen. De resultaten van de multivariate analyses bevestigen, dat het volgen van een voorgeschreven dieet en het percentage energie geleverd door meervoudig onverzadigde vetzuren in de voeding volgens verwachting significant gecorreleerd waren met de prevalentie van coronaire hartziekten.

Van alle mannen die bij de aanvang van het onderzoek vrij waren van coronaire hartziekten overleden er in de periode 1960-1970 27 aan coronaire hartziekten. Deze mannen bleken in 1960 gemiddeld ongeveer 200 kcal (840 KJ) per dag minder te consumeren dan de overige. Eén en ander was het gevolg van een geringer gebruik van plantaardige produkten, dat leidde tot een lagere opneming van plantaardig eiwit, polysachariden en voedingsvezel.

Uit de resultaten van multivariate analyses, waarin alleen voedingsfactoren werden gebruikt, bleek de energie-opneming per kg lichaamsgewicht sterk negatief ($p < 0,01$) met de sterfte aan coronaire hartziekten gecorreleerd te zijn. Wanneer andere risico-indicatoren, zoals serumcholesterolgehalte en de dikte van de subscapulahuïdplooi aan het multivariate analyse model werden toegevoegd, verdween deze correlatie (zie bijlage 11).

3.5. Relatie tussen risico-indicatoren en de sterfte gedurende een periode van 10 jaar vervolgonderzoek aan coronaire hartziekten, kanker en de totale sterfte.

Het serumcholesterolgehalte, de systolische bloeddruk en de dikte van de subscapulahuïdplooi bleken in univariate analyses sterk positief gecorreleerd te zijn met de sterfte aan coronaire hartziekten ($p = 0,001$). In multivariate analyses bleven de significante relaties tussen serumcholesterolgehalte, dikte van de subscapulahuïdplooi en sterfte aan coronaire hartziekten bestaan, maar verdween de significante relatie tussen de systolische bloeddruk en de sterfte aan coronaire hartziekten. Dit laatste waarschijnlijk als gevolg van de sterkte van de correlatie tussen de systolische bloeddruk en de dikte van de subscapulahuïdplooi.

De systolische bloeddruk, het roken van meer dan 20 sigaretten per dag en de leeftijd bleken in multivariate analyses positief, doch niet significant, gecorreleerd te zijn met de sterfte aan coronaire hartziekten.

In de periode 1960-1970 overleden 44 mannen aan kanker. Deze mannen waren in 1960 gemiddeld drie jaar ouder dan de overige mannen. Er bleek een negatieve, maar niet significante correlatie te bestaan tussen de dikte van de subscapulahuïdplooi en de sterfte aan kanker.

In de periode 1960-1970 overleden 109 mannen. De leeftijd en de systolische bloeddruk waren de belangrijkste risico-indicatoren voor de totale sterfte. Uit multivariate analyses bleek, dat er een zwak positieve correlatie bestond tussen serumcholesterolgehalte en de totale sterfte. De dikte van de subscapulahuïdplooi bleek niet significant gecorreleerd te zijn met de totale sterfte (zie bijlage 12).

4. Bespreking van de resultaten en conclusies.

De commissie wijst erop, dat de nu volgende conclusies alleen betrekking kunnen hebben op de resultaten die uit het Zutphen onderzoek naar voren zijn gekomen. De commissie heeft in het kader van haar opdracht gemeend de vraag, in hoeverre deze conclusies een algemene geldigheid zouden bezitten, buiten beschouwing te kunnen laten. Hiervoor zou een vergelijking van de resultaten van het Zutphen onderzoek met die van overeenkomstige onderzoeken noodzakelijk zijn. Deze vergelijking is inmiddels uitgevoerd door de Commissie Voeding en Hart- en Vaatziekten van de Voedingsraad. De resultaten van deze vergelijking zijn opgenomen in het rapport "Voeding in relatie tot coronaire hartziekten".

4.1. Veranderingen in de voedselconsumptie gedurende de periode 1960-1970.

In de periode 1960-1970 werd een sterke daling van de consumptie van plantaardige producten zoals aardappelen en brood waargenomen. De daling in de consumptie van deze voedingsmiddelen leidde tot een verminderde opname van plantaardig en totaal eiwit, polysachariden, totaal koolhydraten en voedingsvezel. Voorts nam het percentage energie, geleverd door dierlijk eiwit, meervoudig onverzadigde vetzuren, oligosachariden en alcohol en de hoeveelheid cholesterol in de voeding uitgedrukt per 1000 kcal (4200 kJ) toe gedurende de onderzoeksperiode van tien jaar.

Uit deze waarnemingen blijkt, dat in de voedselconsumptie van een bevolkingsgroep over een periode van tien jaar, belangrijke wijzigingen kunnen optreden. Met dit aspect zal rekening gehouden moeten worden bij statistische analyses naar de relatie tussen de voedselconsumptie en het ontstaan van chronische ziekten zoals coronaire hartziekten.

Tussen 1960 en 1970 nam het gemiddeld lichaamsgewicht van de Zutphense mannen met 3,5 kg toe. In dezelfde periode nam de energie-opname met gemiddeld 450 kcal (1890 kJ) per dag af. Het is niet waarschijnlijk, dat de waargenomen daling in de energie-opname kan worden toegeschreven aan wijzigingen in de methode van voedselconsumptie-onderzoek. Gedurende de drie voedselconsumptie-onderzoeken is steeds dezelfde methode van onderzoek gehanteerd. Het team diëtisten, dat deze onderzoeken uitvoerde wisselde wel van samenstelling. Nieuwe diëtisten werden echter

voorafgaande aan het onderzoek getraind onder leiding van steeds dezelfde voedingskundige.

Het is eveneens niet waarschijnlijk dat de waargenomen daling in de energie-opneming wordt veroorzaakt door zodanige wijzigingen in de samenstelling van de onderzoekspopulatie, waardoor er in de periode 1960-1970 een selectie heeft plaatsgevonden naar mannen met een relatief geringe energie-opneming. Met betrekking tot de energie-opneming in 1960 kon geen statistisch significant verschil worden vastgesteld tussen de groep mannen, die deelnam aan de voedselconsumptie-onderzoekingen in 1960, 1965 en 1970 en de groep mannen die dit uitsluitend in 1960 deed.

Een mogelijke verklaring voor de daling in de gemiddelde energie-opneming en de toeneming van het gemiddeld lichaamsgewicht in de periode 1960-1970, zou een verandering van het activiteitenpatroon van de mannen kunnen zijn. Een analyse, die deze mogelijke verklaring al dan niet zou kunnen ondersteunen is op dit moment niet beschikbaar. Hoewel in 1960, 1965 en 1970 gegevens met betrekking tot de lichamelijke activiteit werden verzameld, konden deze gegevens tot nu toe nog niet worden bewerkt als gevolg van het ontbreken van voldoende financiële middelen en menskracht.

Naast de veranderingen in het activiteitenpatroon van de mannen zou de daling van de energie-opneming mogelijk toegeschreven kunnen worden aan:

- a. een toeneming van het aantal mannen dat een dieet is gaan volgen,
- b. verouderingseffecten, zoals een wijziging in het basaal metabolisme,
- c. een seculaire trend.

ad a. De daling in de gemiddelde energie-opneming over de periode 1960-1970 kan voor een klein gedeelte worden toegeschreven aan de relatieve toeneming van het aantal mannen dat in deze periode op voorschrift van een arts een dieet is gaan volgen. In paragraaf 3.1. is al uiteen gezet, dat de groep mannen die op voorschrift een dieet volgde, een geringere energie-opneming had in vergelijking met de overige mannen.

ad b. In 1970 blijken de oudste mannen (leeftijd 65-69 jaar) gemiddeld ongeveer 200 kcal (840 kJ) per dag minder energie te hebben opgenomen dan de mannen uit de jongere leeftijdsgroepen. Uit dit verschil, dat statistisch significant is, zou kunnen worden afgeleid, dat een gedeelte van de waargenomen daling in de energie-opneming door

de totale populatie zou kunnen worden verklaard door een verouderingseffect.

ad c. Het meest aannemelijk is dat de daling van de gemiddelde energie-opneming moet worden toegeschreven aan een seculaire trend. Waargenomen is, dat de energie-opneming door de leeftijdscategorie mannen van 50-59 jaar, die in alle drie de onderzoeksjaren aanwezig was, in de periode 1960-1970 met ongeveer 300 kcal (960 kJ) per dag daalde.

4.2. Relatie tussen energie-opneming, macrovoedingsstoffengebruik, indicatoren voor obesitas en het serumcholesterolniveau.

Ten aanzien van de relatie tussen het lichaamsgewicht, het macrovoedingsstoffengebruik en het serumcholesterolgehalte bleek uit de resultaten van transversale analyses, dat er een negatief verband bestaat tussen de energie-opneming per kg lichaamsgewicht en de indicatoren voor de hoeveelheid lichaamsvet en het serumcholesterolgehalte. Er werd voorts een positief verband waargenomen tussen deze indicatoren en het niveau van de alcoholconsumptie. De prevalentie van obesitas - gedefinieerd op grond van de som van twee huidplooidikten - was bij de mannen die minimaal één glas alcoholhoudende drank per dag gebruikten in vergelijking met geheelonthouders, 1½ maal zo hoog. Wordt bij de definiëring van obesitas de Quetelet Index gehanteerd, dan blijkt obesitas in de groep van alcoholgebruikers drie maal frequenter voor te komen dan in de groep van geheelonthouders.

De gemiddelde energie-opneming per kg lichaamsgewicht is negatief gecorreleerd met de indicatoren voor de hoeveelheid lichaamsvet. Bij vergelijking tussen de verschillende onderzoeksgroepen van het Zeven Landen Onderzoek blijkt er bij de aanvang van dit onderzoek een negatief verband te bestaan tussen de gemiddelde energie-opneming per kg lichaamsgewicht van de groepen en de mediaan van de som van de twee gemeten huidplooidikten. In het algemeen wordt in "cross-sectional"-onderzoek, zowel binnen als tussen populaties, een negatief verband waargenomen tussen de gemiddelde energie-opneming per kg lichaamsgewicht en de indicatoren voor de hoeveelheid lichaamsvet. Uit het longitudinaal Zutphen onderzoek komt dit negatieve verband op populatieniveau eveneens naar voren.

Welke conclusies aan deze bevinding in het kader van het Zutphen onderzoek

verbonden mogen worden is nog niet duidelijk. Dit mede als gevolg van het feit, dat, zoals reeds eerder werd aangegeven, de lichamelijke activiteit nog niet bij de analyse van de onderzoeksgegevens betrokken kon worden. Indien men de energie-opneming per kg lichaamsgewicht als een indicator voor de lichamelijke activiteit beschouwt, zou uit de resultaten van het Zutphen onderzoek geconcludeerd kunnen worden, dat de prevalentie van van obesitas toeneemt naarmate de lichamelijke activiteit afneemt.

Evenals ten aanzien van de hoeveelheid lichaamsvet is de energie-opneming per kg lichaamsgewicht negatief, en het niveau van de alcoholconsumptie positief gecorreleerd met het serumcholesterolgehalte. De verandering in het lichaamsgewicht was de belangrijkste bepalende factor voor de verandering in het serumcholesterolgehalte. De hierboven weergegeven resultaten suggereren, dat in een bevolkingsgroep, waarin het gemiddeld lichaamsgewicht aan het toenemen is, de invloed van voedingsfactoren op het serumcholesterolgehalte waarschijnlijk verloopt via de invloed van die voedingsfactoren op de hoeveelheid lichaamsvet.

Het waargenomen verband tussen het niveau van de alcoholconsumptie en het serumcholesterolgehalte kan mogelijk ook worden verklaard door een invloed van het alcohol op de HDL-cholesterolfractie. Het HDL-cholesterolgehalte is echter niet bij de statistische analyses betrokken, waardoor hieromtrent geen uitsluitsel verkregen kan worden.

Eén van de voedingsfactoren, die in de literatuur in nauw verband wordt gebracht met het serumcholesterolgehalte is het percentage energie geleverd door verzadigd vet in de voeding. In het Zeven Landen Onderzoek is bijvoorbeeld tussen de verschillende populaties een sterk positief verband ($r = 0,89$) waargenomen tussen het gemiddelde percentage energie geleverd door verzadigd vet in de voeding en het gemiddeld serumcholesterolgehalte. Binnen Westerse populaties is het moeilijk om m.b.v. epidemiologisch onderzoek een verband tussen de hoeveelheid verzadigd vet in de voeding en het serumcholesterolgehalte aan te tonen. Dit wordt veroorzaakt door het feit, dat binnen deze populaties de interindividuele variatie in de voedselconsumptie en het serumcholesterolgehalte relatief klein is en de intra-individuele variatie van deze variabelen relatief groot. Een dergelijke situatie doet zich ook voor in het Zutphen onderzoek waar bijvoorbeeld het gemiddelde percentage energie geleverd door verzadigd vet in de voeding

zich in de periode 1960 - 1970 niet wijzigde en de interindividuele variatie in de opneming van verzadigd vet gering was. Alleen tussen de verandering van de hoeveelheid cholesterol in de voeding per 1000 kcal (4200 kJ) en de verandering in het gemiddeld serumcholesterolgehalte wordt in Zutphen een zwak positief verband waargenomen ($0,01 < p < 0,05$).

4.3. Relatie tussen energie-opneming, macrovoedingsstoffengebruik, de prevalentie van coronaire hartziekten en de sterfte aan deze ziekten gedurende een onderzoeksperiode van 10 jaar.

Ten aanzien van het onderzoek in Zutphen naar de relatie tussen voedselconsumptie en coronaire hartziekten moet onderscheid gemaakt worden tussen mannen, die bij de aanvang van het onderzoek reeds aan coronaire hartziekten leden en mannen, waarbij deze ziekten zich in de loop van het onderzoek openbaarden of als gevolg van deze ziekten overleden.

In 1960 leden 14 mannen aan coronaire hartziekten. Deze groep bleek in vergelijking met de overige mannen in het Zutphen onderzoek gemiddeld ongeveer 500 kcal (2100 kJ) per dag minder op te nemen. Voorts bleek het percentage energie geleverd door meervoudig onverzadigde vetzuren in de voeding voor de groep mannen, die bij de aanvang van het onderzoek aan coronaire hartziekten leden significant hoger dan dat voor de overige mannen. Van de groep mannen die in 1960 aan coronaire hartziekten leden, volgden er vijf op doktersadvies een verzadigd vetzurenbeperkt en meervoudig onverzadigde vetzuren verrijkt dieet, terwijl hen voorts was geadviseerd geen alcohol te gebruiken. De waargenomen verschillen in energie-opneming en macrovoedingsstoffengebruik tussen de groep mannen die in 1960 aan coronaire hartziekten leed en de overige mannen wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het feit, dat de eerstgenoemde groep mannen de voedselconsumptie gewijzigd had overeenkomstig het dieetvoorschrift. Het is van belang om er op te wijzen, dat de groep mannen, die bij de aanvang van het onderzoek in Zutphen aan coronaire hartziekte leed niet bij de analyses met betrekking tot de relatie voedselconsumptie-coronaire hartziekten is betrokken.

Van de 838 mannen, die in 1960 vrij waren van coronaire hartziekten, overleden er 27 aan deze ziekten in de periode 1960 - 1970. Zij consumeerden in 1960 gemiddeld 200 kcal (840 kJ) per dag minder dan de nog levenden.

Multivariate analyses, waarin alleen voedingsfactoren als onafhankelijke variabelen gebruikt werden, toonden aan dat de energie-opneming per kg lichaamsgewicht sterk negatief gecorreleerd was met de sterfte aan coronaire hartziekten. Wanneer aan het multivariate model andere risico-indicatoren zoals serumcholesterolgehalte en de dikte van de subscapulahuidplooï werden toegevoegd, bleek de energie-opneming per kg lichaamsgewicht geen onafhankelijke bijdrage te leveren aan de verklaring van de sterfte aan coronaire hartziekten. Daarentegen bleek het serumcholesterolgehalte en de dikte van de subscapulahuidplooï wel onafhankelijk gecorreleerd te zijn met de sterfte aan coronaire hartziekten.

De commissie meent, dat deze resultaten als volgt geïnterpreteerd kunnen worden. Omdat de energie-opneming per kg lichaamsgewicht in dit onderzoek statistisch in nauw verband staat met het serumcholesterolgehalte en de dikte van de subscapulahuidplooï, levert deze factor in een statistisch model, waarin ook serumcholesterolgehalte en de dikte van de subscapulahuidplooï als variabelen voorkomen, geen statistisch significante bijdrage aan de verklaring van de sterfte aan coronaire hartziekten. Hieruit kan niet worden afgeleid dat de voedingsvariabelen niet van belang zijn voor de sterfte aan coronaire hartziekten.

4.4. Relatie tussen risico-indicatoren en de sterfte gedurende een periode van 10 jaar vervolgonderzoek aan coronaire hartziekten, kanker en de totale sterfte.

Het is voor ziekten zoals coronaire hartziekten waaraan een relatief belangrijk deel van het totaal aan doodsoorzaken kan worden toegeschreven van belang, om behalve de relaties tussen risico-indicatoren voor deze ziekten en de prevalentie en incidentie van deze ziekten ook relaties tussen deze risico-indicatoren en de totale sterfte te onderzoeken. Dit teneinde meer inzicht te verkrijgen in het belang van deze risico-indicatoren voor een oordeel over de gezondheidstoestand van de bevolking. Ten aanzien van de relatie tussen risico-indicatoren van coronaire hartziekten en de totale sterfte bleek dat in de periode 1960 - 1970 109 mannen waren overleden. Het serumcholesterolgehalte bleek zwak positief gecorreleerd te zijn met de totale sterfte, terwijl er geen verband bestond

tussen de dikte van de subscapulahuidplooi en de totale sterfte. Het serum-cholesterolgehalte en de dikte van de subscapulahuidplooi waren belangrijke risico-indicatoren voor de sterfte aan coronaire hartziekten, maar bleken weinig bij te dragen aan de verklaring van de totale sterfte.

5. Nawoord.

De resultaten van de thans uitgevoerde statistische analyse zijn in overeenstemming met eerder door Prof.Dr. F.S.P. van Buchem gepubliceerde resultaten. De conclusies, die de commissie meent te kunnen baseren op de in dit rapport vermelde resultaten verschillen t.a.v. één aspect van de conclusies die Prof.Dr. F.S.P. van Buchem destijds op grond van de resultaten trok. In een publikatie in 1971 werd door Prof.Dr. F.S.P. van Buchem gesteld dat er in het Zutphen onderzoek in tegenstelling tot in het Zeven Landen Onderzoek (Keys, 1970) geen verband gevonden werd tussen de vetzuursamenstelling van de voeding en het serumcholesterolgehalte. Deze uitspraak wordt de analyses in dit rapport bevestigd. Prof.Dr. F.S.P. van Buchem trok uit deze waarneming echter de conclusie, dat de vetzuursamenstelling van de voeding het serumcholesterolgehalte niet beïnvloedt. Deze conclusie, die mede ten grondslag heeft gelegen aan het minderheidsstandpunt bij het "Advies over de hoeveelheid en/of aard der vetten in de voeding" van de Voedingsraad uit 1973, is naar de mening van de commissie niet juist en wel om de volgende redenen :

- In het algemeen blijkt het zeer moeilijk om met epidemiologisch onderzoek binnen Westerse populaties de invloed van factoren in de voeding op het serumcholesterolniveau vast te stellen. Dit in tegenstelling tot onderzoek tussen populaties zoals het Zeven Landen Onderzoek waarin een correlatie-coëfficiënt van 0,89 werd waargenomen tussen het gemiddeld percentage energie geleverd door verzadigd vet in de voeding en het gemiddeld serumcholesterolniveau van de populatie (Keys, 1970).
- De geringe interindividuele variatie in het gebruik van verzadigd vet in het Zutphen onderzoek kan als één van de omstandigheden worden aangegeven waarom genoemd verband in dit onderzoek niet kon worden aangetoond. Het gemiddelde percentage energie geleverd door verzadigd vet in de voeding was in het Zutphen onderzoek 18 % (SD = $\pm$ 3). Dit betekent dat voor 95 % van de mannen het waargenomen percentage energie geleverd door verzadigd vet in de voeding tussen de 12 en 24 % lag. In het Zeven Landen Onderzoek varieerde het gemiddelde percentage energie geleverd door verzadigd vet in de voeding van de cohorten tussen 3 en 22 % (Keys, 1970).

Het is bekend dat binnen Westerse populaties in het algemeen de intra-individuele variatie in het gebruik van verzadigd vet ongeveer gelijk is aan de interindividuele variatie. Dit betekent dat de rangorde van de individuen in de verdeling t.a.v. het verzadigd vetgebruik van dag tot dag sterk kan wisselen. Dit in tegenstelling tot de gemiddelde consumptiecijfers van de cohorten in het Zeven Landen Onderzoek. Dit gemiddelde consumptiecijfer is een stabiel gegeven, dat vrij is van interindividuele variaties.

- In de periode van 1960 - 1970 nam het gemiddeld lichaamsgewicht van de Zutphense mannen met 3,5 kg toe. Voor 95 % van de mannen lag de verandering in het lichaamsgewicht tussen -6 en +13 kg. Hieruit blijkt dat de Zutphense populatie zich niet in een stabiele gewichtstoestand bevond maar in het algemeen bezig was dikker te worden. In een dergelijke situatie worden de effecten van macrovoedingsstoffen op het serumcholesterolgehalte gemaskeerd door het effect van wijzigingen in het lichaamsgewicht op het serumcholesterolgehalte (zie paragraaf 3.3.).
- Het feit dat er in epidemiologische onderzoeken binnen een populatie moeilijk een verband kan worden gevonden tussen de hoeveelheid en/of de aard van het vet in de voeding en de hoogte van de serumcholesterolconcentratie kan ook worden toegeschreven aan de methodologische tekortkomingen van het voedselconsumptie-onderzoek en wel met name wanneer hierbij een voedingsanamnese wordt toegepast. In 1960 en 1963 werd bij een subgroep van de deelnemers aan het Zutphen onderzoek de hoeveelheid geconsumeerde voeding over een periode van zeven dagen door weging nagegaan. Voorts werd van deze voeding o.a. de vetzuursamenstelling en de hoeveelheid vet m.b.v. chemische-analyse bepaald. De gegevens van de subgroep met betrekking tot de op deze wijze bepaalde samenstelling van de voeding en het serumcholesterolgehalte suggereren volgens Den Hartog e.a. (1968) alleen in 1960 een verband tussen de serumcholesterolconcentratie en de samenstelling van de voeding.

Om de betekenis van deze waarneming te kunnen vaststellen is een nieuwe bewerking van deze gegevens noodzakelijk.

Op grond van het voorgaande komt de commissie tot de conclusie dat het praktisch zeer moeilijk zal zijn binnen "open" Westerse populaties bij éénmalig onderzoek relaties tussen de vetzuursamenstelling van de voeding en het serumcholesterolgehalte vast te stellen. De resultaten van

gecontroleerd interventie-onderzoek hebben echter duidelijk aangetoond dat de vetzuursamenstelling van de voeding het serumcholesterolgehalte wel degelijk beïnvloedt. De resultaten van dergelijke onderzoeken vormen het belangrijkste bewijs voor het bestaan van relaties tussen de vetzuursamenstelling van de voeding en het serumcholesterolgehalte.

6. Mogelijkheden voor voortgezette statistische analyse van de verzamelde gegevens.

In dit hoofdstuk worden door de commissie een aantal mogelijkheden aangegeven voor een verdere statistische analyse van de gegevens die in het kader van het Zutphen onderzoek werden verzameld.

- De tot nu toe uitgevoerde statistische analyses in het kader van het Zutphen onderzoek hebben veel gegevens opgeleverd over statistische relaties tussen voedselconsumptie, voedingstoestand, serumcholesterol en de sterfte aan coronaire hartziekten. Deze relaties zijn beschreven voor de periode 1960 - 1970. Uit het laatst uitgevoerde medisch onderzoek in 1977/1978 is gebleken dat het gemiddelde lichaamsgewicht sinds 1970 niet meer is toegenomen. Daarom is het van belang om de relaties tussen voedselconsumptie, voedingstoestand, serumcholesterol en sterfte aan coronaire hartziekten ook voor de periode 1970 - 1980, waarin in tegenstelling tot de periode 1960 - 1970 het gemiddelde lichaamsgewicht niet toenam, te analyseren.
- Het grote voordeel van longitudinaal onderzoek naar verbanden tussen voedselconsumptie en het optreden van chronische ziekten is, dat de voedselconsumptie geschat wordt op een moment waarop de onderzochte personen nog gezond zijn. In de meeste bekende longitudinale onderzoeken werd de voedselconsumptie slechts éénmaal onderzocht en vervolgens gerelateerd aan de sterfte als gevolg van een ziekte gedurende een bepaalde onderzoeksperiode. Het ligt voor de hand te veronderstellen, dat de voedselconsumptie niet dezelfde blijft, maar verandert gedurende de onderzoeksperiode. Het grote voordeel van het Zutphen onderzoek is, dat in de periode 1960 - 1970 om de vijf jaar een voedingsonderzoek werd uitgevoerd. Daaruit bleek dat in deze periode de energie-opneming met 450 kcal (1890 kJ) per dag verminderde en de alcoholconsumptie verdubbelde gedurende 10 jaar vervolgonderzoek. Het lijkt daarom logisch om in toekomstige analyses gebruik te maken van deze

extra informatie en de veranderingen in de voedselconsumptie te relateren aan de sterfte aan coronaire hartziekten.

- In de periode 1960 - 1970 zijn het lichaamsgewicht, het serumcholesterolgehalte en de bloeddruk jaarlijks bepaald. Hierdoor is het mogelijk om de verandering in deze variabelen gedurende een onderzoeksperiode van 10 jaar te relateren aan de sterfte aan coronaire hartziekten en aan de totaalsterfte. Bij deze analyses dienen ook de uitgangswaarden of de eindwaarden van genoemde parameters te worden betrokken. Bij herhaalde metingen kunnen de tussenliggende waarnemingen bij de analyses betrokken worden door middel van de β -coëfficiënt van de regressielijn of het verschil tussen deze waarnemingen ten opzichte van het gemiddelde per onderzoeksjaar.
- In het kader van het Zutphen onderzoek werden incidenteel nog andere dan de reeds genoemde risico-indicatoren gemeten. In 1965 werd een uitgebreid lichamelijk activiteitsonderzoek uitgevoerd, waarbij de lichamelijke activiteit werd berekend als kcal energiebesteding per dag. Voorts werd in dat jaar een longfunctie-onderzoek verricht. In 1967 werd het urinezuurgehalte en in 1970 het hormonale jodiumgehalte in serum bepaald. Een volledige glucosetolerantietest werd eveneens in 1970 uitgevoerd. Nagegaan zou kunnen worden welke verbanden er bestaan tussen deze variabelen en de sterfte aan coronaire hartziekten gedurende een onderzoeksperiode van tenminste 10 jaar. Het is ook mogelijk deze variabelen te relateren aan de totale sterfte. Op deze wijze kan worden onderzocht of deze variabelen van belang zijn voor het verklaren van de sterfte aan coronaire hartziekten en/of de totale sterfte.
- Er zijn aanwijzingen, dat bij obese personen de lichamelijke activiteit gering is, het urinezuurgehalte in het serum verhoogd is, het hormonale jodiumgehalte in het serum verlaagd is en de glucosetolerantie gestoord is. Al deze verbanden kunnen binnen het Zutphen onderzoek geanalyseerd worden daar deze variabelen in verschillende jaren bepaald zijn.
- Tussen 1964 en 1971 zijn bij 473 mannen het niveau van de plasmalipiden en dat van de verschillende lipoproteïnenfracties ten behoeve van verschillende patiënt-controle onderzoeken. Het verdient aanbeveling om deze gegevens opnieuw te bewerken en behalve het niveau van de lipiden

en lipoproteïnenfracties ook de andere risico-indicatoren in de analyse te betrekken. Deze bepalingen zijn echter niet met een vooropgesteld doel uitgevoerd. Het is mogelijk dat de groep mannen, waarvan deze gegevens beschikbaar zijn niet representatief is voor de totale onderzoeks-populatie. De mate waarin deze groep representatief is voor de gehele populatie kan worden nagegaan met de in 1960 verzamelde gegevens. Bij een voortgezette analyse van het verzamelde materiaal kan gedacht worden aan een vergelijking van het lipoproteïnenprofiel van de individuen die later een hartinfarct hebben gekregen en dat van de overige personen uit deze groep.

- Uit de tot nu toe uitgevoerde analyses is gebleken dat de dikte van de subscapulahuïdplooi zeer sterk positief gecorreleerd was aan de sterfte aan coronaire hartziekten gedurende 10 jaar vervolgonderzoek. Deze relatie bleef bestaan na multivariate analyse waarin behalve de dikte van de subscapulahuïdplooi ook het serumcholesterolgehalte, de systolische bloeddruk en de rookgewoonten als onafhankelijke variabelen waren opgenomen. Het is bekend, dat er een negatieve correlatie bestaat tussen de dikte van de subscapulahuïdplooi en het HDL-cholesterolgehalte. Het is daarom van belang te weten of de relatie tussen de dikte van de subscapulahuïdplooi en de sterfte aan coronaire hartziekten onafhankelijk is van het HDL-cholesterolgehalte. Tijdens het laatste onderzoek in 1977/1978 zijn bij de mannen in Zutphen zowel de dikte van de subscapulahuïdplooi als het HDL-cholesterolgehalte bepaald. Hierdoor kan worden nagegaan of de dikte van de subscapulahuïdplooi en het HDL-cholesterolgehalte onafhankelijke risico-indicatoren zijn voor de prevalentie van coronaire hartziekten. Als de mannen opnieuw onderzocht zouden worden, zou eveneens kunnen worden nagegaan of deze risico-indicatoren onafhankelijke risico-indicatoren zijn van de incidentie van coronaire hartziekten gedurende een bepaalde onderzoeksperiode.
- Van de 1088 mannen die in 1960 voor het onderzoek uitgenodigd werden, namen er 919 aan het medisch en 1049 aan het voedselconsumptie-onderzoek deel. 39 mannen weigerden aan het Zutphen onderzoek deel te nemen. Andere longitudinale onderzoeken (Framingham Studie, Göthenburg Studie) hebben aangetoond dat in de non-response groep de sterfte tijdens de onderzoeksperiode groter was dan die in de groep van de deelnemers. Binnen het Zutphen onderzoek zou geanalyseerd kunnen worden of het sterfte-

patroon van de mannen, die aan het medisch en voedselconsumptie-onderzoek deelnamen, verschilt van het sterftepatroon van de mannen die alleen aan het voedselconsumptie-onderzoek deelnamen en van hen die aan geen van beide onderzoeken deelnamen.

- In de periode 1960 - 1980 zijn ongeveer 100 mannen overleden aan verschillende vormen van kanker. In een derde deel van deze gevallen was er sprake van longkanker. Hierdoor is het mogelijk om analyses te verrichten naar mogelijke verbanden tussen voedingsfactoren en de sterfte als gevolg van longkanker.
- Behalve de relatie tussen de voedselconsumptie en het ontstaan van chronische ziekten, is ook de relatie tussen de voedselconsumptie en de totale sterfte van belang. Dit type onderzoek verschaft inzicht in vragen als welke voedselconsumptie geeft de beste levensverwachting. Gedurende 20 jaar vervolgonderzoek zijn er ongeveer 250 mannen overleden. Dit aantal is groot genoeg om zinvolle analyses mogelijk te maken.

Bij het bewerken van de gegevens van het Zutphen onderzoek is overeenkomstig de vraagstelling van de Voedingsraad prioriteit gegeven aan het analyseren van de verbanden tussen voedselconsumptie, voedingstoestand, serumcholesterolgehalte en de sterfte aan coronaire hartziekten. Uit bovenstaande moge blijken dat met het verzamelde materiaal nog een zeer groot aantal analyses verricht kunnen worden, die inzicht zouden kunnen geven in verbanden tussen leefgewoonten en het ontstaan van chronische ziekten.

Toekomstig onderzoek.

Met de andere onderzoekers in het Zeven Landen Onderzoek wordt nagegaan of het zinvol is een vervolgonderzoek in 1985 (25 jaar na het eerste onderzoek) uit te voeren. Eén van de vragen die tijdens de oriënterende besprekingen naar voren is gekomen is : "Welke factoren zijn verantwoordelijk voor het bereiken van een hoge leeftijd" ?. Het ligt in de bedoeling dat in 1983 een beslissing wordt genomen over het al dan niet uitvoeren van dit vervolgonderzoek.

Literatuur

- Abell, A.A.; B.B. Levy; B.B. Brody and F.E. Kendall
A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and
a demonstration of its specificity.
J. Biol. Chem. 195 (1952) 357-366
- Buchem, F.S.P. van
Pathogenese en preventie van atherosclerose en atherosclerotische complicaties.
Ned. Tijdschr. Geneesk. 115 (1971) 1311
- Burke, B.S.
The dietary history as a tool in research
J. Am. Diet. Ass. 23 (1947) 1041-1046
- Baar, F. van der and D. Kromhout
Food intake, nutritional anthropometry and blood chemical parameters
in 3 selected Dutch schoolchildren populations.
Ph.D. thesis, Wageningen, 1978.
- Hartog, C. den, R. Buzina, F. Fidanza, A. Keys and P. Roine
Dietary studies and epidemiology of heart diseases.
Stichting tot Wetenschappelijke Voorlichting op Voedingsgebied, The Hague, 1968.
- Hartog, C. den, Th.F.S.M. van Schaik, L.M. Dalderup, E.F. Drion and T. Mulder
The diet of volunteers participating in a long-term epidemiological field
survey of coronary heart disease at Zutphen, The Netherlands.
Voeding 26 (1965) 184-208.
- Keys, A., C. Aravanis, H.W. Blackburn, F.S.P. van Buchem, R. Buzina, B.S.
Djordjevic, A.S. Dontas, F. Fidanza, M.J. Karvonen, N. Kimura, D. Lekos,
M. Monti, V. Puddu, and H.L. Taylor.
Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics
of men aged 40-59 in seven countries.
Acta Med. Scand., Suppl. 460, 1967.
- Keys, A. (editor)
Coronary heart disease in seven countries
Circulation 41, (1970)
- Keys, A.
Seven countries. A multivariate analysis of death and coronary heart disease.
Harvard University Press. Cambridge, Massachusetts and London, England, 1980.
- Leffler, H.H.
Estimating of cholesterol in serum
Am. J. Clin. Path. 31 (1959) 310-313

Voedingsraad

Advies inzake de vraag: "Zijn er adviezen en/of maatregelen gewenst ten aanzien van de hoeveelheid en/of aard der vetten in de voeding van de Nederlandse bevolking?

Voeding 34 (1978) 552-562

Voedingsraad

Voeding in relatie tot coronaire hartziekten

Den Haag 1982

Zlatkis, A., B. Zak and A.J. Boyle

A new method for the direct determination of serum cholesterol.

J. Lab. Clin. Med. 41 (1953) 486-492.

COMMISSIE VOEDING EN ATHEROSCLEROSESamenstelling van de commissie in de periode 1958-heden

Prof.Dr. F.S.P. van Buchem (†)	1958-1959	voorzitter
	1959-1974	adviserend lid
Dr. E.H. Groot (†)	1958-1960	lid
	1961-1965	deskundige
	1965-1981	lid
Prof.Dr. C. den Hartog	1958-1969	lid
	1970-1973	voorzitter
	1974-1977	lid
	1977-heden	voorzitter
Prof.Dr. G.A. Lindeboom	1958-1963	lid
	1965-1969	deskundige
	1970-1973	plv. voorzitter
Prof.Dr. H. Mulder	1958-1973	lid
Prof.Dr. P. Muntendam	1958-1959	lid
	1960-1965	voorzitter
Prof.Dr. A. Polman (†)	1958	lid
Dr. M. van Eekelen	1959-1965	lid
	1966-1969	voorzitter
Dr. L. Schalm (†)	1959-1961	lid
Mw.Dr. L.M. Dalderup	1959-1965	adviserend lid
	1966-heden	lid
Dr. E.F. Drion	1963-1977	deskundige
Prof.Dr. O. Nieweg	1965-1971	lid
Mw.Dr.Ir. Th.F.S.M. van Schaik	1965-1972	adviserend lid
	1973-1976	secretaris
Prof.Dr. J.W. Tesch	1965-1972	adviserend lid
E.B. Bosschieter, internist	1966-heden	adviserend lid
Prof.Dr.Ir. M.J.L. Dols (†)	1968-1971	lid
Drs. M. Wigbout	1969-1972	deskundige
Prof.Dr. H.O. Nieveen	1971	lid
Dr. E. Dekker	1972-heden	deskundige
Ir. P.J.J. Jacobs (†)	1972-1974	deskundige
Dr.Ir. L.W. Hessel	1973-1981	deskundige
Dr. A.J. Houtsmuller	1973-1981	lid
Ir. J. van Mameren (†)	1973-1974	lid
	1974-1976	voorzitter
Dr. J.F. May	1973-heden	deskundige
Drs. J. de Bree	1974-1975	deskundige
Prof.Dr.Ir. R.J.J. Hermus	1975-1980	deskundige
	1980-heden	lid
Ir. J. Groennou	1976	deskundige
Ir. W. Bosman	1977-1978	secretaris
	1978-heden	waarnemer

Dr.Ir. D. Kromhout	1978-heden	adviserend lid
Ir. B.C. Breedveld	1978-heden	secretaris
Drs.C.de Lezenne Coulander	1979-heden	adviserend lid
Dr. H.J.M. Kempen	1981-heden	deskundige

Overzicht van de medewerkers(sters) en hun werkzaamheden in het kader van het Zutphen Onderzoek in de periode 1960-1977

In de periode 1960-1975 werd het Zutphen Onderzoek uitgevoerd onder leiding van wijlen Prof.Dr. F.S.P. van Buchem. In de periode 1976-1977 trad Dr. L.M. Dalderup op als projectleider ad interim.

Medisch onderzoek

In 1960 had Mw. Dr. L.M. Dalderup, arts en chemicus, werkzaam bij het toenmalige laboratorium van het Nederlands Instituut voor Volksvoeding, de organisatorische leiding van het onderzoek.

Het medisch onderzoek werd toen uitgevoerd door de artsen de heer M.J. Bosma, internist, de heer R. Hamburger, internist, Mw. M.A. Zorn, internist, Mw. J.W.M. Th. van den Heuvel-Aghina, oogarts, Mw. E.E.J. Marler, arts. Tevens werkten aan het onderzoek mee de verpleegsters Mw. W. Buchel en Mw. A.H. Thomassen-Gijsbers, de analiste Mw. B. Schillemans-Visser en Mw. J. Brands-Thomassen. Veel hulp werd ook verkregen van de plaatselijke Rode Kruis Organisatie, onder leiding van de heer en mevrouw Bogers.

In de periode 1961-1965 voerde Prof. Dr. F.S.P. van Buchem het medisch onderzoek tezamen met een assistent uit. Vanaf 1966 tot en met 1973 werd het medisch onderzoek door hem en de heer E.B. Bosschieter, internist, uitgevoerd.

Aan het laatste medische onderzoek in 1977/78 werkten de internisten E.B. Bosschieter en A.F. in 't Veld mee, alsmede Mw. A.E. Thomassen-Gijsbers, verpleegster en Mw. J. Brands-Thomassen.

Voedselconsumptie onderzoek

Door meer dan 20 diëtisten is onder leiding van Prof. Dr. C. den Hartog en Mw. Dr. Th. F.S.M. van Schaik in 1960, 1965 en 1970 de voedselconsumptie van alle bij het onderzoek betrokken mannen onderzocht. Tevens werden uitgebreide vergelijkende voedselconsumptie-onderzoeken uitgevoerd bij een steekproef van 50 mannen in de periode 1960-1963. Door het laboratorium van Van den Bergh en Jurgens, te Rotterdam werd in 1960 en 1963 de vetzuursamenstelling van de voeding van de 50 mannen chemisch bepaald. Hierbij waren betrokken Ir. H.J. Kroes, Dr. Ir. J.P.K. van der Steur, F.W. van de Ven en Dr. P.W.M. van der Weyden. De vetzuuranalyses werden ook verricht op het Laboratory of Physiological Hygiene, Minneapolis, Minnesota, V.S. door toedoen van Prof. Dr. A. Keys en Prof. Dr. J.T. Anderson.

Bloedchemische bepalingen

In de periode 1960-1970 werden de cholesterolbepalingen ten behoeve van het Zutphen onderzoek uitgevoerd door het voormalig Laboratorium van het Nederlands Instituut voor de Volksvoeding te Wageningen. In de periode 1960-1965 werden de bepalingen uitgevoerd onder leiding van Dr. G. Pol en in de periode 1966-1970 onder leiding van Mw. Dr. L.M. Dalderup en de heer G.H.M. Keller. De cholesterolbepalingen van het in 1977/78 uitgevoerde onderzoek werden verricht op het Lipiden Laboratorium van de Vakgroep Humane Voeding, Landbouwhogeschool te Wageningen (hoofd Prof. Dr. J.G.A.J. Hautvast).

Door het Gaubius Instituut TNO te Leiden, zijn in de periode 1964-1973 vele bloedchemische bepalingen ten behoeve van het Zutphen Onderzoek uitgevoerd (toenmalig directeur Prof. Dr. C.J.F. Böttcher).

Diversen

- In 1965 werd er door het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde TNO te Leiden onder leiding van Dr. F.H. Bonjer een lichamelijk activiteits- en longfunctie onderzoek uitgevoerd. Het lichamelijk activiteitsonderzoek werd uitgevoerd door de heer H. van der Sluijs en het longfunctie-onderzoek door Mw. B.D.A. Kluver.
- Door de medewerking van het gemeentebestuur van de stad Zutphen kon het onderzoek in Zutphen worden gerealiseerd. Door de afdeling bevolking van het gemeentesecretarie is een belangrijke bijdrage geleverd aan de selectie van de onderzoekspopulatie in 1960 en aan het verzenden van de uitnodigingen om aan het onderzoek deel te nemen. Tevens kon de afgelopen 20 jaar altijd een beroep op deze afdeling, (de heren H.J. Knopers en D. Jansen Vreling) worden gedaan als er problemen waren betreffende adressen, actenummers van overledenen, etc.
- De doodsoorzaken van de overleden mannen in het Zutphen Onderzoek worden verzameld door Dr. E.B. Bosschieter, internist. De huisartsen van de stad Zutphen en de specialisten van het Nieuwe Spittal Ziekenhuis Warnsveld, met medewerking van de administratie van dit ziekenhuis (de heer Eikelenkamp), hebben steeds de daarvoor noodzakelijke informatie over de ziektegeschiedenis van hun patienten, ter beschikking van het onderzoek gesteld.

Epidemiologisch onderzoek „voeding en
atherosclerose“, Zutphen, 1960/1961

Eerste interimrapport*)

Algemeen

De aanleiding tot bovengenoemd onderzoek is de ook in Nederland duidelijke toename van het aantal lijdens aan complicaties van atherosclerose (angina pectoris, hartinfarct, claudicatio intermittens) die thans tot de voornaamste doodsoorzaken behoren. Het algemeen doel van het onderzoek is om na te gaan of een correlatie bestaat tussen het voorkomen van deze ziekten, het cholesterolgehalte van het bloed en de aard van de voeding.

Teneinde gegevens te verkrijgen vergelijkbaar met de overeenkomstige onderzoeken in het buitenland (o.a. Italië, Griekenland en Finland onder leiding van Prof. Ancel Keys) is het onderzoeksplan gevolgd, dat daarbij is toegepast.

De opzet van Prof. Keys is om bij 900-1000 mannen, 40-59 jaar oud, naast een uitgebreid lichamelijk onderzoek het cholesterolgehalte van het bloed te bepalen en een onderzoek naar de door hen genuttigde voeding in te stellen. Ditzelfde zou dan na 5 jaren worden herhaald om te kunnen zien in hoeverre een en ander zich heeft gewijzigd. Het onderzoek in Zutphen is wat breder opgezet. Vooreerst is het eerste algemene onderzoek nog aangevuld met een systematisch onderzoek van de ogen door een oogarts, een uitgebreidere anamnese, vooral wat betreft de fysieke activiteit en is er wat meer bloed afgenomen om ook een uitvoeriger analyse voor de bloedlipiden te kunnen verrichten. Verder kan het eveneens als een belang-

*) Van een aantal in het rapport gebruikte, minder gangbare termen wordt in tabel 8 van deze bijlage een omschrijving gegeven.

rijke uitbreiding worden beschouwd dat ieder jaar een herhalingsonderzoek wordt verricht, hetgeen zoals hierna zal blijken, reeds belangwekkende resultaten heeft opgeleverd.

Als plaats voor het onderzoek is Zutphen gekozen omdat het een kleinere stad is, de bevolking, vooral wat de ouderen betreft, vrij sessiel is en omdat daar bij een voorafgaand onderzoek, zij het ook van andere aard, een goede medewerking van de bevolking was ondervonden. Dit laatste was vooral van belang daar een eventueel slagen van het onderzoek voor een groot gedeelte afhangt van de medewerking der bevolking.

In totaal woonden op 1 januari 1960 in Zutphen rond 2300 mannen van 40-59 jaar. Daar het de bedoeling was ongeveer 1000 mannen bij het onderzoek te betrekken, werden in overleg met de statisticus Dr. E. F. Drion van de afdeling Bewerking Waarnemingsuitkomsten van de Centrale Organisatie TNO uit het bevolkingsregister 4 op elke 9 mannen van deze leeftijd gekozen (totaal 1088). Zodoende werd een goede representatie verkregen van deze categorie mannen in Zutphen. Teneinde een zo groot mogelijke medewerking te verkrijgen werden de lokale autoriteiten, de medici, de wijkverpleegsters en de journalisten der lokale bladen door voordrachten en besprekingen op de hoogte gesteld van het doel van het onderzoek. Voorzover niet werd gereageerd op een schriftelijke uitnodiging tot medewerking, werden de mannen persoonlijk bezocht door een hierin ervaren verpleegster (Zr. Buchel).

Bij het eerste grote onderzoek (1960) zijn 908 mannen onderzocht, d.w.z. 83,4 %, welke opkomst, de Nederlandse verhoudingen in aanmerking genomen, als bevredigend mag worden beschouwd, maar niet voldoende om van een volledige representatie van deze bevolkingsgroep te kunnen spreken. Over de niet verschenen mannen zijn echter zoveel mogelijk inlichtingen betreffende hun gezondheidstoestand ingewonnen bij de medici van Zutphen. Daarbij bleek dat van deze mannen slechts één een myocardinfarct had gehad en dat in deze groep verder geen lijders aan angina pectoris of claudicatio intermittens voorkwamen. Over slechts 7 mannen konden geen inlichtingen worden verkregen.

Het onderzoek

Het eerste onderzoek had plaats in mei, juni en juli 1960. Dank zij de hulp van Dr. J. W. Eerkens, directeur van het plaatselijke ziekenhuis, werd voor het onderzoek de beschikking verkregen over een barak, die juist was vrijgekomen. De staf bestond uit de supervisor-internist, zijn assistente, 2 internisten, één cardioloog, een oogarts en nog een arts (totaal 7 artsen), 2 analisten, een verpleegster en personeel voor de bediening der elektrocardiograaf en voor de administratie, en tenslotte 7 diëtisten. Het medisch onderzoek van iedere man nam ongeveer 1½ uur in beslag en bestond uit:

1. een uitvoerige anamnese, waarbij tevens werden nagegaan rookgewoonten, de fysieke activiteit, zowel bij het werk als gedurende de vrije tijd, en eventueel psychische stress;
2. een uitvoerig algemeen lichamelijk onderzoek;
3. bepaling van lengte en gewicht en van de dikte van huidplooien (romp en bovenarm);
4. urineonderzoek op eiwit, glucose, urobiline en s.g.;
5. onderzoek van de oogdruk, van de fundus oculi en op de aanwezigheid van arcus corneae en xantheasma;
6. thoraxdoorlichting, voorzover geen recente schermbeeldfoto aanwezig was, of indien aanleiding voor deze doorlichting bestond;
7. elektrocardiografisch onderzoek (12 afleidingen) in rust en na inspanning, voorzover geen contra-indicatie aanwezig was.

Verder werd bij de grote meerderheid 's morgens nuchter bloed afgenomen voor het onderzoek van het cholesterolgehalte en tevens werd in overleg met Prof. C. J. F. Bötcher, Leiden, een extract van het bloed gemaakt en zodanig opgeborgen dat eventueel later een nadere chemische analyse der lipiden kan geschieden. De cholesterolbepalingen geschieden in het Nederlands Instituut voor Volksvoeding (Dr. G. Pol) en in het laboratorium van Prof. Keys te Minneapolis volgens dezelfde methode.

Gedurende de maanden mei, juni en juli, toen het onderzoek plaats had werden door ervaren diëtisten de mannen, ook een groot gedeelte van de mannen die niet opgekomen waren (144), aan huis bezocht om met behulp van de echtgenoten de voeding, die zij de laatste tijd hadden genuttigd na te gaan. Hierbij werd van een gedeelte van het voedsel, vooral voorzover het kleinere hoeveelheden betrof, het gewicht met een weegschaal bepaald. Als controle op de opgegeven hoeveelheden werd eveneens nagegaan de hoeveelheid voedsel die per week door het gehele gezin werd geconsumeerd. Het voordeel van deze methode is dat het onderzoek bij alle mannen kan geschieden. Daarnaast werd van 54 mannen 1/10 deel van de hoeveelheid voedsel, die zij gedurende één week nuttigden, verzameld voor nadere chemische analyse, hetgeen geschiedde in het laboratorium van Prof. Keys en in het laboratorium van Unilever te Rotterdam. Getracht werd om in de keuze van deze 54 mannen zoveel mogelijk de verschillende

categorieën van de deelnemende mannen te bereiken. Door gebrek aan belangstelling of intellect of door het niet steeds thuis nuttigen van de maaltijden is dit echter niet gelukt. Achteraf bleek dat van deze 54 mannen 63 % behoorde tot de mannen met licht of zittend werk (bij de gehele groep 24.2 %) en 28 % tot de groep met matige fysieke activiteit (gehele groep 64.5 %). Deze 54 mannen kunnen dus niet als representatief voor de gehele groep worden beschouwd.

In mei en juni 1961 had het eerste herhalingsonderzoek plaats. Daarvoor kon gebruik worden gemaakt van het Roode-Kruisgebouw dat dank zij de hulp van de afdeling van het Roode Kruis te Zutphen en het Bureau Bescherming Bevolking daartoe werd ingericht. Het onderzoek werd verricht door de supervisor, bijgestaan door een arts, een verpleegster en enige hulpen voor de administratie en de registratie der elektrocardiogrammen. Het hoofd van het Bureau Bevolking te Zutphen, de heer Knopers, was evenals bij het eerste onderzoek zo vriendelijk om mannen voor het onderzoek op te roepen. Van de 908 mannen, die de eerste keer waren onderzocht, kwamen 828 (92 %) op. Bovendien konden 9 mannen, die de eerste keer niet waren verschenen, alsnog in het onderzoek worden opgenomen. Wordt nog in aanmerking genomen het aantal overledenen en degenen die wegens verhuizing, uitstедigheid of ziekte niet konden komen, dan was slechts 7 % zonder bekende reden niet opgekomen.

Het onderzoek bestond uit een korte anamnese aangaande de gezondheidstoestand en de voeding, het opnemen van de bloeddruk en het lichaamsgewicht en het afnemen van bloed voor de bepaling van het cholesterolgehalte. Deze bepaling kon ook plaatsvinden bij 35 mannen bij wie dit de eerste keer was verzuimd. Van 450 mannen werd een elektrocardiogram (12 afleidingen) gemaakt zowel in rust als na inspanning met behulp van een 6-kanalige elektrocardiograaf, die, evenals in 1960, door de firma Laméris, Utrecht ter beschikking was gesteld. Voorzover er aanleiding toe bestond, werd uitvoeriger onderzoek gedaan.

In mei en juni 1962 werd het tweede herhalingsonderzoek verricht, wederom in het Roode-Kruisgebouw. Dit geschiedde door dezelfde staf als in 1961, waaraan een analyste was toegevoegd. Wederom verzorgde de heer Knopers de aanschrijving der mannen. Van de 917 mannen die de vorige keren waren onderzocht, bleken sinds 1960 12 te zijn overleden, 27 verhuisd naar een andere plaats, van wie 10 er prijs op stelden aan het onderzoek te blijven medewerken, zodat 888 mannen overbleven. Hiervan kwamen 806 (90.7 %) voor onderzoek, 17 waren verhinderd te komen door ziekte of uitstедigheid, zodat slechts 7.3 % zonder bekende reden niet was verschenen. De medewerking van de mannen te Zutphen bleek dus even goed als in 1961 en de manier waarop ze werd verleend geeft ook vertrouwen voor de toekomst.

Het onderzoek bestond in 1962 uit:

1. een anamnese betreffende de gezondheidstoestand, de voeding, het eventueel innemen van medicamenten en de aanwezigheid van familieleden onder de overige deelnemers;
2. het opnemen van de bloeddruk en het lichaamsgewicht;
3. het afnemen van bloed voor de bepaling van het cholesterolgehalte.

Voorzover er aanleiding toe bestond werd een nader lichamelijk onderzoek ingesteld. Van 560 mannen werd een elektrocardiogram (12 afleidingen) zowel in rust als na inspanning opgenomen, voorzover er geen contra-indicatie voor bestond. Op deze wijze zijn nu van alle mannen die twee- of driemaal onderzocht zijn, tenminste 2 cardiogrammen beschikbaar. Van 410 mannen werd bovendien bloed afgenomen met het oog op een nadere analyse van de bloedlipiden.

Resultaten 1960/1962

Bij de in de eerste drie jaren verrichte onderzoekingen zijn reeds zoveel gegevens verzameld, dat zij nog niet alle zijn verwerkt. Voorzover dit is geschied volgen hieronder enige resultaten. Bij de bewerking is dankbaar gebruik gemaakt van het welwillend beschikbaar stellen van gegevens door de plaatselijke medici. Dit bleek reeds van nut bij het eerste onderzoek, daar immers mannen tevoren een myocardinfarct konden hebben gehad, waarvoor bij ons onderzoek geen objectieve aanwijzingen meer konden worden gevonden. Ook tussen de herhalingsonderzoeken (1960-1961 en 1961-1962) kwamen myocardinfarcten voor, waarvan bij het eigen onderzoek weinig meer te vinden was. Voorzover er voldoende klinische en elektrocardiografische gegevens van de periode van het infarct aanwezig waren, werden deze mede verwerkt. Hiermede moet rekening worden gehouden bij vergelijking van de resultaten in Zutphen met die van onderzoekingen buiten Nederland, waar deze gegevens niet ter beschikking staan.

Bij de opstelling der resultaten zijn de mannen verdeeld in 2 groepen n.l.: 1. degenen die gedurende het eerste onderzoek 40-49 jaar oud waren en 2. de groep van mannen, die toen 50-60 jaar oud waren. Deze vergelijking werd begunstigd door de omstandigheid dat de opkomst, het relatieve lichaamsgewicht en het gemiddelde cholesterolgehalte voor beide groepen

vrijwel gelijk waren (tabel 1). Bij het onderzoek in 1960 bleken 18 mannen een myocardinfarct te hebben gehad; bij 2 was het elektrocardiogram zodanig dat dit zeer verdacht was voor een myocardinfarct, 16 hadden typische angineuze bezwaren gehad en 4 hadden geleden aan claudicatio intermittens.

Tabel 2 geeft het aantal gevallen van geleidingsstoornissen (hetzij in rust, hetzij pas na inspanning) en van boezemfibrilleren dat in 1960 werd gevonden. Hierbij is het opvallend dat in zoveel gevallen geen klachten bestonden die maar enigszins met de afwijking in verband konden worden gebracht. Deze mannen voelden zich gezond. Het voorkomen van arcus corneae is reeds vaak in verband gebracht met cardiovasculaire afwijkingen en hypercholesterolemie, indien het jeugdige personen betreft. Dr. J. van Heuvel-Aghina heeft bij de mannen aandacht geschonken aan het voorkomen van arcus corneae; macroscopisch, maar ook met behulp van de spleetlamp. Het resultaat is te zien in tabel 3. Hierbij bleek (Dr. E. F. Drion) dat het serumcholesterolgehalte significant hoger was bij de groep 40-49 jarigen, die een macroscopisch zichtbare arcus corneae hadden. De verschillen voor de andere categorieën waren niet significant.

Nagegaan is in hoeverre er een verband bestond tussen de met behulp van de voedsel-enquête vastgestelde geconsumeerde nutriënten en calorieën en het serumcholesterolgehalte (tabel 4). Bij de groep met de hoogste serumcholesterolwaarden was het gebruik van calorieën, afkomstig van dierlijk eiwit en van vet uit zuivel, uitgedrukt in pro milles van het totale calorieengebruik, significant hoger, dat van calorieën uit koolhydraten, eveneens uitgedrukt in pro milles van het totaal, en het totale gebruik van calorieën zelf significant lager t.o.v. de groep met de laagste serumcholesterolwaarden. De mannen die een myocardinfarct, angina pectoris of claudicatio intermittens hadden gehad, hadden merkwaardigerwijze een significant lager calorieënverbruik ($p < 0.05$) dan de overigen. Een nader onderzoek betreffende eventuele correlatie met de fysieke activiteit, het relatieve lichaamsgewicht en de huidplooidikten is gewenst.

Het onderzoek van het serumcholesterolgehalte van patiënten met atherosclerose is als regel pas geschied, indien er complicaties in de vorm van myocardinfarct, angina pectoris of claudicatio intermittens waren opgetreden, dus indien er als regel reeds uitgebreide afwijkingen bestonden. Dit komt omdat anders de klinische diagnose van atherosclerose zo moeilijk is. Om de pathogenese van atherosclerose nader te leren kennen is het echter aangewezen om juist de vroegere stadia te onderzoeken. Dit is in de kliniek niet mogelijk, maar bij longitudinaal onderzoek zoals in Zutphen geschiedt, bestaan daarvoor wel mogelijkheden.

Bij de twee herhalingsonderzoekingen bleek dat zich velerlei afwijkingen hadden ontwikkeld die eerst niet aanwezig waren. Vooreerst zijn in die tijd 14 nieuwe gevallen van myocardinfarct, 6 van angina pectoris en 7 van claudicatio intermittens voorgekomen. De opzet van het onderzoek maakte het mogelijk, voor deze gevallen na te gaan hoe het met het serumcholesterolgehalte was vóórdat deze complicaties aan het licht kwamen. Uit tabel 5 blijkt dat van deze 27 mannen 23 (85 %) tevoren een serumcholesterolgehalte hadden van 250 mg% of meer met een gemiddelde van 280 mg%. Bij de patiënten die reeds een infarct enz. hadden gehad, bedroeg dit percentage 63 %.

Hetzelfde is nagegaan bij de mannen die in de loop der 2 jaren geleidingsstoornissen of boezemfibrilleren kregen. In tabel 6 zijn aangegeven de gevallen waarin meermalen de geleidingsstoornis werd gevonden (stabiel) naast degenen, bij wie deze is ontstaan na het eerste onderzoek (1960). Hierbij zien we wederom dat het percentage van de gevallen met een serumcholesterolgehalte > 249 mg% aanzienlijk hoger ligt (70%) bij de nieuwe gevallen dan bij degenen die geruime tijd de afwijkingen toonden (19 %). Het verschil is zeer significant ($p < 0.001$). Boezemfibrilleren en geleidingsstoornissen kunnen door vele oorzaken ontstaan, maar indien deze optreden bij mannen ouder dan 40 jaar, die niet recent difterie of acuut reuma hebben gehad en niet lijden aan hyperthyreoidie, mitraalstenose of decompensatio cordis, dan is de kans zeer groot dat coronaire sclerose de oorzaak is. Bovengenoemde bevindingen zijn dus hiermede in overeenstemming.

Tenslotte is dit ook nagegaan bij de mannen bij wie in de loop dezer jaren op het elektrocardiogram in rust of na inspanning een depressie van ST van tenminste 1 mm optrad of een geringere depressie toenam. Daarbij werd erop gelet dat de depressie tenminste 50 % van QT duurde en ook na 2 minuten nog een depressie aanwezig was. Deze afwijkingen worden in verband gebracht met coronaire sclerose. Tabel 7 toont de gevallen, waarin de ST-depressie steeds aanwezig was naast de gevallen waarin deze is ontstaan na 1960. Bij de eerste groep toonde het gemiddelde serumcholesterolgehalte weinig verschil met dat van de gehele groep (resp. 242-244 mg% en 242-235 mg%). Bij degenen met afwijkingen die na 1960 ontstonden of toenamen, bedroeg het gemiddeld serumcholesterolgehalte voor de 40-49 jarigen 291 mg% en voor de 50-60 jarigen 260 mg%. Het aantal gevallen waarbij het serumcholesterolgehalte

meer dan 249 mg% bedroeg was bij de reeds langer bestaande afwijkingen 16 op 41 (39 %), bij de nieuwe gevallen 26 op 34 (76 %). Deze verschillen bleken sterk significant ($p=0.005$). Deze waarnemingen bij de ischemische hart- en vaatziekten, de geleidingsstoornissen en de depressie van ST van het elektrocardiogram wijzen alle op een vooral bij 40-49 jarigen als regel bestaande verhoging van het serumcholesterolgehalte in de fase dat deze afwijkingen tot ontwikkeling komen.

Wordt dus enerzijds hierbij aangetoond een correlatie tussen een verhoging van het serumcholesterolgehalte boven 249 mg% met de ontwikkelingen van deze afwijkingen, toch mag hieruit niet worden besloten dat een hypercholesterolemie zonder meer deze afwijkingen doet ontstaan. Van de gehele groep hadden nl. 288 mannen meermalen een serumcholesterolgehalte boven 259 mg% en bij slechts 38 % van hen zijn die afwijkingen in de afgelopen jaren te voorschijn gekomen. Dit wijst erop dat ook andere factoren hierbij in beschouwing moeten worden genomen. Dit komt overeen met de volgende waarneming. Van de 917 onderzochte mannen hadden 122 één of meer broers die ook behoorden tot het onderzoek. Van deze mannen hadden er 41 evenals hun broers meermalen een serumcholesterolgehalte boven 249 mg%; ruim een derde van deze 41 vertoonden verschijnselen van atherosclerose.

De gegevens betreffende de afwijkingen van de fundus oculi en die betreffende fysieke activiteit, relatief lichaamsgewicht, dikte der huidplooien, hypertensie e.a. moeten nog nader worden bewerkt.

Samenvatting

Een omschrijving wordt gegeven van aanleiding, doel en opzet van het onderzoek in Zutphen van 900 tot 1000 mannen van 40 tot 60 jaar betreffende een eventueel verband tussen circulatiestoornissen door atherosclerotische vaatafwijkingen, het gehalte aan cholesterol van het bloed, de samenstelling van de voeding en lichamelijke arbeid. Het onderzoek is begonnen in 1960 en zal in 1965 worden afgesloten. Het sluit aan op een overeenkomstig internationaal onderzoek. In het eerste en het laatste jaar wordt uitgebreid medisch, biochemisch en voedingsonderzoek gedaan; in de tussentijdse jaren wordt gecontroleerd ter registratie van ontwikkelingen sinds het aanvangsonderzoek. In afwachting van het afsluitende onderzoek dat voor 1965 is voorzien, is ter verkrijging van een eerste indruk begonnen met de verwerking van het materiaal dat bij het aanvangsonderzoek en in de eerste twee controlejaren is verzameld. Niet in het minst dank zij de medische controle, waaraan de mannen in 1961 en 1962 hebben medegewerkt, zijn reeds enkele waardevolle resultaten verkregen. Deze hebben o.a. betrekking op verband tussen het cholesterolgehalte van het bloed en de bron van gebruikte calorieën, op het voorkomen van arcus corneae in samenhang met hypercholesterolemie, alsmede op correlatie van het cholesterolgehalte van het bloed met ischemische hart- en vaatziekten, geleidingsstoornissen en andere elektrocardiografische afwijkingen. Conclusies worden naar de aard der zaak in dit stadium van het onderzoek niet getrokken.

Tabel 1. Opkomst, gewicht, cholesterol in serum

Leeftijd		40-49 jaar	50-60 jaar
Aantal	totaal		
	917 (1088)	446 (520)	471 (568)
Opkomst	84.3 %	86.8 %	82.9 %
Overgewicht > 5 kg		21.8 %	21.2 %
Normaal gewicht		50.0 %	50.7 %
Ondergewicht > 5 kg		28.2 %	28.1 %
Gemiddeld serumcholesterolgehalte	236 mg/%	242 mg/%	235 mg/%

Tabel 2. Aantal gevallen van geleidingsstoornissen en van boezemfibrilleren, onderzoek 1960

	In rust en na inspanning	Na inspanning	Klachten	
Intravent. blok				
40-49 jaar	5	4	1	8
50-60 jaar	5	1	1	5
Linker bundeltakblok				
40-49 jaar	-	-	-	-
50-60 jaar	4	-	-	4
Rechter bundeltakblok				
40-49 jaar	5	-	1	4
50-60 jaar	5	1	1	5
PQ > 0.21 sec.				
40-49 jaar	5	3	-	8
50-60 jaar	9	-	5	4
Boezemfibrilleren				
40-49 jaar	2	-	1	1
50-60 jaar	5	-	3	2

Tabel 3. Arcus corneae en gemiddeld serumcholesterolgehalte in mg %

	40-49 jaar	Aantal (408)	50-60 jaar	Aantal (437)
Arcus corneae macroscopisch	274	24	234	44
Arcus corneae alleen zichtbaar met spleetlamp	233	22	239	63
Lichte troebeling zichtbaar (spleetlamp)	247	90	236	123
Geen arcus of troebeling	232	272	234	207

Tabel 4. Gemiddelden van de promillages van calorieën verkregen uit de verschillende voedingsbronnen

	Indeling naar serumcholesterolgehalte in mg %				Personen met alleen voedings- anamnese
	0 t/m 209	210 t/m 249	250 en meer	onbekend	
Aantallen	254	313	289	50	144
Plantaardig eiwit	53	53	51	53	50
Dierlijk eiwit	68	70	74	67	73
Vet uit zuivel	93	103	110	95	127
Totaal vet	424	428	433	435	445
Koolhydraten	455	450	442	446	433
Totaal calorieën	3070	2939	2818	3040	2966

Tabel 5

	Aantal	Serumcholesterolgehalte in mg %			
		gemiddeld	> 249 mg %	Vóór de afwijking	
				gemiddeld	> 249 mg %
Myocardinfarct					
vóór 1960	20	281	63 %		
na 1960	14			280	85 %
Angina pectoris					
vóór 1960	16	268	50 %		
na 1960	6			304	83 %
Claudicatio interm.					
vóór 1960	4	260	50 %		
na 1960	7			262	86 %

Tabel 6

	Aantal	Serumcholesterolgehalte in mg %			
		gemiddeld (237 mg %)	> 249 mg % (33 %)	vóór de afwijking	
				gemiddeld	> 249 mg %
Intraventr. bl.					
stabiel	10	235	2		
Ontstaan na 1960					
of toegenomen ..	8			270	5
Verdwenen	1	240			
Linker-bundelbl.					
stabiel	4	211	1		
Ontstaan na 1960 ..	1			253	1
Rechter-bundelbl.					
stabiel	7	219	—		
Ontstaan na 1960 ..	1			255	1
PQ > 0.21 sec.					
stabiel	10	220	2		
Ontstaan na 1960 ..				256	5
Verdwenen	1	216			
Boezemfibrill.					
stabiel	6	247	2		
Ontstaan na 1960 ..	2			278	2
Totaal stabiel	37	227	7 (19 %)		
Ontstaan na 1960 ..	20			263	14 (70 %)

Tabel 7

	Depressie ST > 1 mm			
	Stabiel		Progressie	
	40-49 j.	50-60 j.	40-49 j.	50-60 j.
Aantal	14	27	12	22
Serumcholesterol in mg %				
gemiddeld (242-235)	242	244	291	260
> 249 mg %	8	8	11	15
> 249 mg % totaal	16 (39 %)		26 (76 %)	

Tabel 8. Omschrijving van een aantal gebruikte termen

Anamnese	voorgeschiedenis (van een ziekte)
Angineuse bezwaren	bezwaren, verband houdend met angina pectoris
Arcus cornea	afzetting lipiden in hoornvlies
Atherosclerose	degeneratie met afzetting van lipiden in de binnenste laag van de bloedvatwand
Cardiovasculair	betrekking hebbend op de bloedvaten van het hart
Coronaire sclerose	atherosclerose van de kransslagader
Claudicatio intermittens	onderbroken mankheid (treedt op als gevolg van atherosclerose)
Contra-indicatie	aanwijzing dat een bepaalde medische behandeling moet worden ontraden
Decompensatio cordis	ernstig tekort schieten van de hartfunctie
Fundus oculi	de achtergrond van het oog
Hypercholesterolemie	een toestand, waarin het bloed overmatig cholesterol bevat
Hyperthyreoidie	verhoogde werking van de schildklier
Infarct	weefselversterf door verstopping van het aanvoerend bloedvat
Ischemie	plaatselijke bloedeloosheid door belemmering van de bloedtoevoer
Lipiden	samenvattende naam voor vetten en vetachtige stoffen
Longitudinaal	op de lengte betrekking hebbend
	longitudinaal onderzoek: onderzoek, dat niet „éénmalig” is, maar bij dezelfde of overeenkomstige objecten tenminste eenmaal wordt herhaald, zodat ontwikkelingen of veranderingen kunnen worden waargenomen
Myocardinfarct	infarct in de hartspeer
Mitraalstenose	vernauwing van de overgang linkerboezem-linkerkamer van het hart
Pathogenese	wijze waarop een ziekte ontstaat
Thorax	borst, borstkas
Urobilin	roodbruine, uit de gal afkomstige stof die in het bloed en de urine kan voorkomen
Xanthelasma	afzetting van lipiden in de huid van de oogleden

Epidemiologisch onderzoek „Voeding en Atherosclerose“ in Zutphen*)

Tweede interimrapport

Het eerste interimrapport betrof de onderzoeken van de jaren 1960, 1961 en 1962. Sindsdien zijn de mannen wederom onderzocht in 1963, 1964 en 1965. De opkomst mag ook gedurende deze jaren bevredigend genoemd worden. In de afgelopen 5 jaren zijn 51 mannen overleden en 40 verhuisd buiten de gemeente, van wie 17 verzocht hebben toch aan het onderzoek te mogen blijven deelnemen.

Indien men optelt bij het aantal mannen dat ieder jaar is onderzocht, het aantal van diegenen die overleden waren, verhuisd waren of door ziekte of andere bijzondere redenen niet konden komen, dan was de opkomst in de achtereenvolgende jaren resp. 92,3 %, 92,9 %, 92,6 %, 91,4 % en 91 % van het totaal aantal in 1960 onderzochte mannen (918) (tabel 1).

Het onderzoek in 1963 en 1964 bestond uit het opnemen van de anamnese, bepaling van het lichaamsgewicht en van het serumcholesterolgehalte. Mede afhankelijk van het al dan niet aanwezig zijn van klachten, werd een min of meer uitvoerig fysisch onderzoek ingesteld. Ieder jaar werden van ongeveer de helft van de mannen elektrocardiogrammen (12 afleidingen) in rust en na inspanning opgenomen. Daarbij werd in 1963 door de oogarts C. Ramaekers bij 537 mannen de fundus oculi onderzocht met opneming van gekleurde fundusfoto's. Met het oog op de beoordeling van de bij deze mannen gevonden afwijkingen leek het van belang om een aantal gezonde mannen op dezelfde wijze éénmaal te onderzoeken. Dit bood tevens de gelegenheid om een nieuwe, ter beschikking gestelde foto-elektrische plethysmograaf te testen. Hierdoor was het mogelijk de normale variaties van de met deze plethysmograaf geregistreerde plethysmogrammen te leren kennen. Dank zij de grote medewerking van de directeur de heer G. Boot, konden we 165 jongeren van

*) Begonnen in 1960 onder leiding van prof. dr. F. S. P. van Buchem op verzoek van de Voedingsraad met financiële steun van de Voedingsorganisatie TNO en de United States Public Health Service. Het eerste interimrapport werd als deel van het jaarverslag van de Voedingsraad gepubliceerd in het maandschrift „Voeding“ 24 (1963), 644-651.

N.B. In de tweede bijlage van dit interimrapport wordt enige woordverklaring gegeven.

Table 1.

	1960	1961	1962	1963	1964	1965	total
Examined	908	819	805	789	771	757	
New		9	1				
Died		3	9	18	5	16	51
Moved out of town		9	8	3	2	1	23
Idem, but want still to come		5	5	4	—	3	17
Absent due to illness		2	13	8	9	3	
Temporarily out of town		5	4	3	2	1	
Response adding those who died, moved out of town, were ill or not in town at the time of the examination:							
	92.3 %	92.9 %	92.6 %	91.4 %	91 %		
	(847)	(852)	(850)	(839)	(835)		

17-20 jaar, leerlingen van een lagere technische school, onderzoeken. Bij hen werd de anamnese opgenomen en een uitvoerig fysisch onderzoek met urine-onderzoek ingesteld, werd elektrocardiografisch onderzoek (12 afleidingen) in rust en na inspanning verricht, werd de fundus oculi onderzocht en gefotografeerd, en werden aan beide grote tenen synchroon met de registratie van de 2e standaardafleiding van het E.C.G., plethysmogrammen opgenomen. Bij het onderzoek van 1964 zijn bij alle mannen van het onderzoek met dezelfde foto-elektrische plethysmograaf aan beide grote tenen synchroon met de 2e standaardafleiding van het E.C.G., plethysmogrammen opgenomen. Daarbij werden in 1964 met het oog op een somatometrisch onderzoek naast het

lichaamsgewicht, de lengte, vetploidikte (boven de triceps en subclaviculair), lengte en breedte van het hoofd, de breedten van het bekken en van de schouders en de omvang van de thorax bij in- en expiratie opgenomen. Ten slotte werd bij een 50-tal mannen een uitvoerig serumlipide-onderzoek ingesteld met de hulp van prof. Böttcher en zijn staf uit Leiden.

Bij het 6e jaarlijkse onderzoek in 1965, dus 5 jaren na het eerste onderzoek, is een uitgebreider onderzoek ingesteld, bestaande uit anamnese, fysisch onderzoek, lichaamsgewicht, urine-onderzoek, vetploidikten (boven triceps en subscapulair), thoraxdoorlichting, serum-cholesterolbepaling.

Dank zij de hulp van dr. BONJER en zijn

Table 2.

	Total	1960/61	1961/62	1962/63	1963/64	1964/65
Died	51	3	9	18	5	16
Myocard. inf.	6	1	1	1	1	2
Formerly myocard. inf.	6	—	1	4	—	1
Sudden death	9	—	3 (1 form. m.i.)	2 (1 form. m.i.)	—	4 (1 form. m.i. 2 form. a.p.)
Cerebrovasc. disease	2	—	1	1	—	—
Congestive heartfailure	7	—	—	3 (1 form. m.i.)	2	2
Carcinoma	17	1	2	8 (2 form. m.i.)	2	4

Table 3. New cases

	1960	1960/61	1961/62	1962/63	1963/64	1964/65	Total new cases
Myocard. inf.	18	8	7 (1 recid.)	7 (1 recid.)	6 (2 recid.)	9 (2 recid.)	37 (6 recid.)
Possible m.i. E.C.G. evidence only.	2	—	—	—	—	—	—
Sudden death	—	—	3 (1 form. m.i.)	2 (1 form. m.i.)	—	4 (1 form. m.i.)	9 (1 form. m.i.)
Angina pectoris	16	2	2	4	2	7	17
Intermittent claudication ..	4	2	5	2	5	7	21

Table 4. Cholesterol content of blood

	Number of patients	Mean mg %	Percentage of patients with > 249 mg %
Myocardial infarction present before 1st exam.	18	281	75
occurred after 1st exam.	32	270	63
Angina pectoris present before 1st exam.	16	269	50
occurred after 1st exam.	17	280	76
Intermittent claudication present before 1st exam.	4	260	50
occurred after 1st exam.	21	280	80
Total group	918	237	33

medewerkers van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden was het mogelijk om bij alle mannen tevens te onderzoeken de vitale capaciteit met $\frac{1}{4}$ en 1 seconde expiratoire waarden (mej. KLUVER) en toe te passen een nieuwe door dr. Bonjer en de heer VAN DER SLUYS uitgewerkte methode voor de bepaling van de fysische activiteit. Ten slotte zijn bij alle mannen met geruisen aan het hart en een deel van de mannen zonder geruis, fonocardiogrammen opgenomen. In de loop van de 5 jaren zijn 51 mannen overleden (tabel 2), van wie 6 aan een myocardinfarct; 6 die aan een andere ziekte overleden, hadden vroeger een myocardinfarct gehad, en van de 9 mannen die plotseling overleden, hadden 3 vroeger een myocardinfarct en 3 angina pectoris gehad. Na het eerste onderzoek (1960) zijn in 5 jaren 37 myocardinfarcten voorgekomen, (waarvan 6 bij mannen die reeds tevoren een infarct hadden gehad), 17 nieuwe gevallen van angina pectoris en 21 nieuwe gevallen van perifere circulatiestoornissen (claudicatio intermittens) (tabel 3).

De resultaten van het in het eerste interim-rapport beschreven onderzoek betreffende het serumcholesterolgehalte vóór dat complicaties optraden (1), konden worden bevestigd bij de daarna voorgekomen complicaties.

Het gemiddeld serumcholesterolgehalte bleek duidelijk hoger te zijn vóór dan na het ontstaan ervan, al bleek het verschil voor de myocardinfarcten niet zo groot te zijn als bij het eerste onderzoek (tabel 4). Toch was de serumcholesterolspiegel in 20-25 % der gevallen ook vóór het optreden van de complicaties lager dan 249 mg %. Getracht is om dit probleem op een andere wijze te benaderen met name door na te gaan of de mannen met een serumcholesterolgehalte van ± 300 mg % ook vaker in de loop der jaren deze complicaties krijgen. Tabel 5 toont vooreerst de frequentie van de opgetreden complicaties bij mannen die in het begin van het onderzoek geen waarneembare afwijkingen hadden en in de loop der 5 jaren of steeds boven 280 mg % (aantal 53) of 4-5 van de 6 keer dat het onderzoek plaats had een serumcholesterolgehalte van meer dan 300 mg %

Table 5. Serumcholesterol one or two of the 6 times below 300 mg %, inclusive continuously serumcholesterol > 280 mg % (nr 53)

Age	45-54 (total number 50)							55-65 (total number 37 double 6)							
		Myoc. inf.	Ang. pectl.	Claud.	Abnorm. plethysm	Depression ST < 1 mm.	No signs or symptoms			Myoc. inf.	Ang. pectl.	Claud.	Abnorm. plethysm	Depression ST < 1 mm.	No signs or symptoms
Bloodpressure															
systolic > 155		-	-	-	-	2	2			2	1	3	1	1	4
< 156		1	-	1	2	3	39			2	2	1	3	5	16
diastolic > 99		-	-	-	-	1	2			1	-	1	1	-	2
< 100		1	-	1	1	4	39			3	3	3	3	6	18
Overweight		-	-	-	-	2	11			1	-	1	1	3	4
Not overweight		1	-	1	2	3	30			3	3	3	3	3	16
Total number		1	-	1	2	5	41 (82 %)			4	3	4	4	6	20 (54 %)
Increasing serumchol. to 300 mg % or more; age 45-54, number 18								55-65: number 19							
Bloodpressure															
systolic > 155		-	-	-	-	-	-			-	-	2	-	1	4
< 156		1	1	-	-	1	15			2	1	-	-	-	9
diastolic > 99		-	-	-	-	-	1			-	-	-	-	1	1
< 100		1	1	-	-	1	14			2	1	2	-	-	12
Overweight		-	-	-	-	1	5			1	-	-	-	1	-
Not overweight		1	1	-	-	-	10			1	1	2	-	-	13
Total number		1	1	-	-	1	15 (83 %)			2	1	2	-	1	13 (68 %)

hadden, gesplitst in 2 leeftijdsgroepen. Deze leeftijd hadden zij bij het laatste onderzoek bereikt. De invloed van de leeftijd is duidelijk, met name komen alle complicaties veel meer voor bij de oudere leeftijdsgroep, het verschil is hoog significant ($P = 0.003$).

Het totaal aantal ernstiger complicaties na 5 jaren: myocardiinfarct 5, angina pectoris 3, en claudicatie 5 is op een totaal aantal van 82 mannen niet groot te noemen. De gevallen aangegeven als depressie van ST betreffende mannen die geen klachten hadden, en de gevallen aangegeven als abnormaal plethysmogram hadden geen claudicatie-klachten het sfygmogram toonde een kleine verlate uitslag en een convexe vorm.

Verder is in tabel 5 aangegeven het aantal complicaties dat optrad bij mannen die in het begin afwijkingen hadden en in de loop van 5 jaren een stijgende cholesterolspiegel toonden die in de laatste jaren meer dan 300 mg % bedroeg. Ook hier is het aantal complicaties bij de oudere leeftijdsgroep groter, maar in totaal niet groot. Verder zijn de percentages van complicaties die optraden bij de gehele

groep mannen, vergeleken met die welke zijn opgetreden bij een groep 1) mannen die steeds een serumcholesterolspiegel boven 300 mg % hadden; 2) bij degenen met een serumcholesterolgehalte boven 290 mg %; 3) bij degenen met een stijgende serumcholesterolspiegel tot boven 300 mg %; 4) bij degenen met een sterk wisselend serumcholesterolspiegel met verschillen van meer dan 60 mg %, zonder dat zij een bepaald dieet volgen (tabel 6). Degenen die tot de groepen 1, 2 en 3 behoorden toonden een duidelijk verhoogde frequentie van de complicaties, ongeveer het dubbele, maar verschilden onderling niet veel. Al deze gegevens bevestigen dat bij een hoog serumcholesterolgehalte de frequentie van complicaties hoger is. Bij het geleidelijk stijgen van de serumcholesterolspiegel tot boven 300 mg % is dit niet zo uitgesproken. Bij degenen met zeer wisselende serumcholesterolspiegels, waarbij af en toe ook hoge cholesterolwaarden (300 mg %) werden gevonden, is de frequentie der complicaties veel geringer.

Ten slotte is uitgegaan van de 32 patiënten die één of meer keren een infarct hebben

Table 6. New cases

	Myocard. infarct.		Angina pect.		Claudicatio		Overweight		Depression ST $\geq$ 1 mm	
	Nr.	Perc.	Nr.	Perc.	Nr.	Perc.	Nr.	Perc.		
Total group Nr. 918	37	4.3	17	1.8	21	2.3	-	-	-	-
Serumcholesterol all > 300 mg % Nr. 32 ..	3	9.4	2	6.1	2	6.5	8	25	4	12.5
Serumcholesterol all > 290 mg % Nr. 47	5	10	3	7	3	7	12	25	7	15
Increasing serumcholesterol to > 300 mg % Nr. 36	3	8	2	5.5	2	5.5	8	22	2	5.5
Labile cholesterol content (> 60 mg %) Nr. 29	1	3.4	-	-	-	-	4	13.6	-	-

Table 7. Myocard. infarction serumcholesterol before the attack. Nr. 37 with 6 recidivists (37 myocard. infarction)

	Born 1900-1909	Born 1910-1919
All > 300 mg %	3	—
Once or more times > 300 mg %	6	3
All < 250 mg %	7	1
All > 249 mg %	12	6
Increasing to > 300 mg %	2	1

Table 8.

	Born 1900-1909				Born 1910-1919			
	Total group		Myocard. infarction		Total group		Myocard. infarction	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Bloodpressure								
syst. > 150	84	19.3	2	13	145	31.5	11	50
< 151	352	80.7	13	87	315	68.5	11	50
diast. > 90	143	32.8	3	20	155	33.7	7	30
< 91	293	67.2	12	80	305	66.3	15	70
Overweight			1	7			6	27
Not overweight			14	93			16	73

gehad, in totaal 37 infarcten (tabel 7). Wanneer men nagaat hoe het gesteld was met hun serumcholesterolgehalte gedurende de jaren, die aan het infarct voorafgingen, dan valt het wel op dat er bij slechts 9 infarcten, een enkele maal of meermalen een serumcholesterolspiegel van 300 mg % tevoren werd bereikt, terwijl deze in 8 gevallen steeds beneden 250 mg % bleef. Zelfs was maar bij 3 infarcten de serumcholesterolspiegel vóór het optreden van het infarct boven 300 mg %.

Ditzelfde werd gevonden bij de patiënten die angina pectoris kregen, nl. slechts 3 van de 17 hadden tevoren regelmatig een serumcholesterolgehalte van meer dan 300 mg %. Van

de 21 nieuwe gevallen met perifere arteriële circulatiestoornis hadden 4 tevoren regelmatig een serumcholesterolgehalte boven 300 mg %. Van hen hadden 2 bovendien angina pectoris en één myocardinfarct. Van de 32 mannen met regelmatig serumcholesterolwaarden boven 300 mg % gedurende 5 jaren, hebben in het geheel slechts 7 of een myocardinfarct of angina pectoris en/of perifere arteriële circulatiestoornissen gekregen.

Al deze gegevens tonen aan dat al verhoogt een hoog serumcholesterolgehalte de kans op het ontstaan van een myocardinfarct, angina pectoris en perifere circulatiestoornissen, de rol die serumcholesterol eventueel vervult bij het

ontstaan van deze complicaties bij de mens beperkt mag genoemd worden. Er moeten dus naast het serumcholesterolgehalte andere factoren zijn die een belangrijke invloed hebben bij het ontstaan van deze complicaties bij de mens. Hierop wijst o.a. het feit dat de frequentie der complicaties onder dezelfde omstandigheden wat het serumcholesterolgehalte betreft, zulke markante verschillen toont tussen de jongere en de oudere groep (tabel 5).

Bij het Framingham-onderzoek (2 en 3) dat veel gelijkenis toont met het onderhavige, werd gevonden, dat de verhoogde bloeddruk eveneens van belang is voor het ontstaan van de complicaties. Bij de myocardinfarcten die gedurende de laatste bedoeld onderzoek ontstonden was tevens de bloeddruk vaker verhoogd dan bij de gehele door ons onderzochte groep, althans bij de jongere groep (tabel 8). Bij de oudere groep was dit niet het geval.

De laatste jaren is door ALBRINK (4 en 5), CARLSON (6) en ANTONIS (7) naar voren gebracht dat er een nauwe verwantschap bestaat tussen verhoogde serumtriglyceridenconcentratie en coronaire ziekten. Daarom is in samenwerking met prof. Böttcher en dr. Pries bij de patiënten een uitvoerig onderzoek naar de verschillende lipiden ingesteld. Dit is verricht bij 4 groepen van 12 mannen, nl.:

1. mannen die myocardinfarct (5) of angina pectoris (1) en/of perifere circulatiestoornissen (6) hadden met alle jaren een hoog serumcholesterolgehalte ($9 > 300$ mg % en 3 met gemiddeld over 4 jaren 290 mg %). Het gemiddelde serumcholesterolgehalte van deze groep was in 1964, toen dit onderzoek geschiedde, 313 mg %.
2. mannen met regelmatig een hoog serumcholesterolgehalte zonder waarneembare cardiovasculaire afwijkingen. Het serumcholesterolgehalte was van 11 mannen gedurende 4 jaar gemiddeld ruim boven 300 mg % en bij één 296 mg %. Deze mannen waren gekozen omdat zij een leeftijd hadden, overeenkomende met die van groep 1. Het gemiddeld serumcholesterolgehalte van allen was in 1964: 317 mg %.
3. mannen met regelmatig een niet hoog serumcholesterolgehalte maar met bovengenoemde cardiovasculaire afwijkingen (myocardinfarct: 8, angina pectoris: 1, claudicatio: 3). Het serumcholesterolgehalte van alle 12 mannen lag gemiddeld over de 4 jaren beneden 250 mg %. Het gemiddelde cholesterolgehalte van allen was in 1964: 232 mg %. Hier zij erop gewezen dat de serumcholesterolspiegel bij het merendeel bekend was vooraleer complicaties optraden.
4. mannen met een niet verhoogd serum-

cholesterolgehalte en zonder waarneembare cardiovasculaire afwijkingen. Het serumcholesterol van alle 12 mannen was in de 4 jaren gemiddeld beneden 236 mg % en het bedroeg in 1964 voor de gehele groep gemiddeld 187 mg %.

Ook deze mannen waren gekozen omdat hun leeftijd overeenkwam met die van de mannen van groep 3.

Eén jaar nadat dit onderzoek plaats had, had nog geen van de mannen van groep 2 en 4 cardiovasculaire afwijkingen. Geen waarneembare atherosclerotische cardiovasculaire afwijkingen betekent dat er geen klachten waren noch vroeger, noch bij het onderzoek, het hart niet vergroot was, het elektrocardiogram (12 afleidingen) zowel in rust als na inspanning geen afwijkingen toonde, de pulsaties aan de perifere vaten palpabel en de plethysmogrammen, aan beide voeten opgenomen, normaal waren.

Vergelijkt men de samenstelling van de lipiden bij de 4 groepen (tabel 9) dan valt op dat met hoge en lage cholesterolgehalten en met en zonder cardiovasculaire afwijkingen de totale lipiden hetzelfde percentage cholesterol en cholesterolsters bevatten.

Bij de „normale“ groep (4) zijn de fosfolipiden percentageel significant hoger, de triglyceriden significant lager dan bij de groepen 1, 2 en 3. De groep mannen die cardiovasculaire afwijkingen hebben met een serumcholesterolgehalte dat niet hoog genoemd kan worden (groep 3), hebben dus wel gemiddeld een significant hoger triglyceridengehalte van het serum. Dit zou pleiten voor de opvatting van ALBRINK (4 en 5) dat de serumtriglyceridenconcentratie samenhangt met de coronaire ziekten. Vermeldingswaard is echter dat 3 van deze 12 mannen van groep 3 (leeftijd: 52, 60 en 62 jaar) toch een niet verhoogd triglyceridengehalte toonden. Bovendien blijkt de lipiden-samenstelling van groep 1 en 2 vrijwel gelijk te zijn. De mannen van groep 2 met een hoog serumcholesterolgehalte gedurende 5 jaren, gepaard gaande met een verhoogd triglyceridengehalte, hadden geen waarneembare afwijkingen. Deze bevindingen pleiten tegen de mening van ALBRINK (4) dat „a relatively high serumcholesterol perhaps even as high as 300 is evidently not associated with coronary disease unless the triglycerides are elevated“. De fosfolipiden tonen significante verschillen tussen de 4 groepen, met name is het lecithinegehalte bij de gezonde groep relatief hoger dan bij de 3 andere en het sfingomyelinegehalte lager (tabel 10).

De vetzuurverdeling van de lipiden tonen bij de 4 groepen niet veel significante verschillen (tabel 11). Met name ook niet van het

Table 9.

Group of donors (males)	Cholesterol- level high cardiovascul. disease	Cholesterol- level high no cardiovascul. disease	Cholesterol- level normal cardiovascul. disease	Cholesterol- level normal no cardiovascul. disease	P ₂
Number of donors	12	12	12	12	
Average age	57 ± 4	56 ± 5	57 ± 4	58 ± 4	
Total lipid in mg/100 ml	1004 ± 76	1018 ± 95	782 ± 96	609 ± 50	
Cholesterol level	313 ± 25	317 ± 18	232 ± 27	187 ± 23	
Lipid composition:					
% Phospholipids	31.9 ± 1.2	32.6 ± 1.1	33.3 ± 1.5	37.1 ± 1.6	< 0.005
% Sterols	8.8 ± 0.4	8.7 ± 0.6	8.3 ± 0.7	8.4 ± 0.7	—
% Sterolesters	36.2 ± 2.6	38.6 ± 2.5	36.6 ± 2.6	37.6 ± 2.1	—
% Glycerolesters	19.5 ± 2.8	18.7 ± 3.5	20.2 ± 5.4	14.7 ± 2.1	< 0.01
% Free fatty-acids	1.6 ± 0.8	1.4 ± 0.3	1.6 ± 0.5	2.2 ± 0.7	≥ 0.05

oliezuur der cholesteroesters. THOMASSON en zijn medewerkers (8) vonden immers de grootste correlatie tussen het serumcholesterolgehalte en de atherosclerotische afwijkingen der proefdieren. Dit blijkt dus bij de mens niet op te gaan wat betreft de atherosclerotische complicaties.

Het linolzuur der triglyceriden is wel significant lager en het oliezuurgehalte iets hoger bij groep 3 (met cardiovasculaire afwijkingen) dan bij groep 4 (geen afwijkingen).

De 4 groepen toonden geen significant verschil wat betreft het linoleenzuur en het arachidonzuur. Een significant verschil was aanwezig voor het totaal aan éénmaal onverzadigde vetzuren, dit was nl. bij groep 3 hoger dan bij groep 4.

Bij alle mannen van het onderzoek is meermaals een onderzoek ingesteld naar de voeding. In 1960 en 1965 is bij allen toegepast de „cross check“ enquête methode, waarbij kleinere hoeveelheden werden gewogen. In 1963 werd de voeding nagegaan van 51 mannen met de „cross check“ enquête methode, met de weegmethode gedurende één week, en werd het voedsel chemisch geanalyseerd, waarbij de hoeveelheden stikstof, totale lipiden en vetzuren werden bepaald. Deze chemische analyse werd verricht in het Unilever Research Laboratorium.

Bij het onderzoek in 1960 bleek dat bij de groep met de hoogste cholesterolwaarden het verbruik van calorieën afkomstig van dierlijk eiwit uitgedrukt in % van de gehele consumptie van calorieën significant iets hoger en die van calorieën afkomstig van koolhydraten significant lager was vergeleken met de groep

met de laagste cholesterolwaarden (tabel 12). De totale consumptie van calorieën was bij de groep met hoge cholesterolwaarden significant lager dan bij de groep met lage cholesterolwaarden. De mannen met myocardinfarct of angina pectoris en/of perifere circulatiestoornissen verbruikten significant minder calorieën dan de gehele groep (tabel 13). Bij het onderzoek in 1965 bleek echter geen correlatie te bestaan tussen de serumcholesterolwaarden en de consumptie van vet, verzadigde vetten, en onverzadigd vet. De correlatie-coëfficiënten waren alle lager dan 0.3 (tabel 14). Het verband tussen de voeding en het serumcholesterolgehalte zou kunnen worden gemaskeerd door de invloed van andere factoren, bijvoorbeeld de fysieke activiteit. Een uitvoerig onderzoek in die richting is in bewerking.

Daar in de eerste jaren meermalen voedingsonderzoek was verricht, kon worden nagegaan hoe de voeding was geweest vóórdat cardiovasculaire afwijkingen optraden. Vergeleken is de samenstelling van de voeding van de gehele groep en van degenen, die gedurende de observatie cardiovasculaire afwijkingen hadden gekregen. Er bleken praktisch geen verschillen te bestaan, met name niet voor de hoeveelheden geconsumeerde calorieën, dierlijk en plantaardig eiwit, vet en koolhydraten (tabel 15). Ook de percentages van de calorieën, geleverd door verschillende vetbronnen, toonden geen markante verschillen (tabel 16). Het suikerverbruik was bij degenen die cardiovasculaire afwijkingen hadden iets hoger, maar het verschil was niet significant.

Ten slotte is nog nagegaan hoe de verdeling van deze patiënten was over de personen

Table 10.

Group of donors (males)	Cholesterol-level high cardiovascul. disease	Cholesterol-level high no cardiovascul. disease	Cholesterol-level normal cardiovascul. disease	Cholesterol-level normal no cardiovascul. disease	P ₂
Number of donors	8	8	8	8	
Percentage phospholipids of total lipids	32.3	31.9	33.3	36.8	
mg Phospholipids/ 100 ml plasma	318	317	251	229	
Phospholipids in % of total PPL:					
Phosphatidic acid	1.2	1.0	0.8	0.7	—
Cephalins	3.1	2.3	2.3	1.5	—
Lyso-cephalins	1.3	2.1	1.6	1.8	—
Plasmalogens	2.4	1.5	2.0	2.3	—
Lecithins	57.5	61.8	61.5	68.3	0.005
Lyso-lecithins	4.7	4.7	4.3	3.1	0.01
Cerebrosides	2.7	3.4	3.3	2.9	—
Sphingomyelins	23.4	20.6	22.1	17.1	0.02

Table 11.

Group of donors (males)	Cholesterol-level high cardiovascul. disease			Cholesterol-level high no cardiovascul. disease			Cholesterol-level normal cardiovascul. disease			Cholesterol-level normal no cardiovascul. disease		
Number of donors	8			8			8			8		
Lipid fraction	SE	TG	FFA	SE	TG	FFA	SE	TG	FFA	SE	TG	FFA
Fatty acid composition:												
Palmitic acid	11.5	25.1	21.0	12.2	25.6	22.7	12.0	25.9	22.3	12.0	25.3	23.7
Palmitoleic acid	4.7	5.2	4.1	4.0	5.5	4.1	5.1	5.7	4.2	4.6	4.8	4.3
Stearic acid	1.5	4.2	10.6	1.7	4.9	10.4	1.6	4.7	11.0	1.5	4.1	11.2
Oleic acid	21.1	38.5	42.5	23.2	39.6	42.4	22.6	41.6	43.6	21.1	37.8	39.3
Linolic acid	49.9	17.4	11.8	46.8	13.2	8.6	46.7	11.4	8.6	49.8	17.3	9.9
Arachidonic acid	6.0	1.0	1.1	5.7	0.9	0.7	5.8	0.9	0.7	5.4	1.0	0.6
Saturated	14.8	34.1	36.1	16.2	36.4	39.4	15.7	36.0	38.4	15.8	35.2	41.0
Mono-unsaturated	26.4	45.0	48.5	28.1	46.8	48.8	28.5	48.9	49.8	26.4	44.0	45.7
Poly-unsaturated	58.8	20.9	15.4	55.7	16.8	11.8	55.8	15.1	11.8	57.8	20.8	13.3

SE stands for sterolesters, TG for tri-glycerides and FFA for free fatty acids.

C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₅ branched, C₁₇, C₁₇ branched, C₁₈:3, C₂₀, C₂₀:1, C₂₀:2, C₂₀:3, C₂₀:5, C₂₂, C₂₂:1, C₂₂ poly unsaturated acids were also present in concentrations between 1 and 2 %.

met het hoogste, middelste en laagste verbruik van de gehele groep wat betreft het verbruik van totaal aantal calorieën en percentages afkomstig uit vet, uit suiker en van eieren. Deze patiënten waren over alle 3 groepen verdeeld en geen opvallende verschillen kwamen aan het licht.

Bij het onderzoek kon dus geen correlatie worden gevonden tussen de serumcholesterol-spiegel en het verbruik van de verschillende voedingsstoffen en evenmin onderscheidde zich de voeding, geconsumeerd vóórdat cardiovasculaire afwijkingen optraden, van de voeding van de gehele groep.

Table 12. Promillage of calories from different nutrients in groups depending on serum-cholesterolcontent (mg %)

	0-209	210-249	> 249	Unknown	Only foodrecall
	n. 254	n. 313	n. 289	n. 50	n. 144
Protein vegetable	53	52	51	53	49
Pr. animal	68	70	74 S	67	73
Total fat	424	428	433	435	445
Total carbohydr.	455	450	442 S	446	433
Calories (mean)	3070.6	2939.2	2817.9 S	3040.7	2966.3

Tabel 13. Mean daily intake of calories and nutrients

	Ischaemic heart dis.	E.C.G. Depression ST $\geq$ 1 mm	Others
Calories	2537.5 S	2985.1	2958.8
Protein: vegetable	31.9 S	40.4	38.8
animal	47.6	51.7	50.5
Fat from dairy prod.	32.8	31.9	31
Total fat	120.1 S	140.9	141.6
Total carbohydrates	284.5 S	337	331.8

Table 14.

Item	Number of men	% cal. from item		Serumcholesterol mg %		
		range	mean	mean	s.d.	s.e.
N $\times$ 6.25	25	9.7	11.7	10.8	245.4	34.78
"	26	11.9	16.7	13.3	249.4	40.48
Total fat	25	29.9	40.3	36.7	245.9	38.13
"	26	40.5	49.2	44.1	248.8	37.52
"	25	14.3	20.1	18.1	251.3	40.97
S	26	20.1	25.4	22.1	243.6	34.14
"	25	3.6	5.2	4.5	245.8	32.76
P	26	5.2	7.9	6.1	249.0	42.09
"	25	23.1	34.2	30.9	250.2	41.21
2 S-P	26	34.4	46.7	38.9	244.8	34.09
"	26					

Tabel 15. Gemiddeld gebruik van calorieën en nutriënten in 1960

A'' = Total sample A-Z
Z = Mannen met Myocard. Infarct (M.I.), Angina Pectoris (A.P.) of Claudicatio intermittens (C.I.)

Groep	Aantal	Calorieën	Drl. eiwit	Pl. eiwit	Totaal eiwit	Vet	Koolhydr.
			g	g	g	g	g
A''	853	2954	51	38	89	142	330
Z	48	2858	52	35	87	138	317
M.I.	24	2845	48	36	84	137	319
A.P.	11	2868	55	34	89	140	313
C.I.	13	2888	55	34	89	140	318

Samenvatting
Gedurende de onderzoeken in 1963, 1964 en 1965 bleef de medewerking van de mannen

zeer goed. Behalve de regelmatige jaarlijkse onderzoeken op lichaamsgewicht, bloeddruk en serumcholesterolgehalte had in 1963 weder-

Tabel 16. Percentage van de calorieën geleverd door diverse vetbronnen

Groep	Aantal	Totaal vet	Zuivel-prod.	Margarine	Vette vis	Vet vlees spek	Reuzel rundvet	Delfia Delfrite
A"	853	43.2	10.5	17.0	1.1	13.2	?	0.2
Z	48	43.4	11.5	18.4	0.3	8.0	1.6	0.1
M.I.	24	43.3	10.2	18.5	0.4	9.2	0.2	2.3
A.P.	11	43.9	11.0	20.1	0.3	5.9	—	0.8
C.I.	13	43.7	14.2	10.5	0.3	7.6	—	1.1

om plaats het onderzoek van de fundus oculi door een oogarts in 1964, foto-elektrisch plethysmografisch onderzoek van alle mannen en uitvoerig lipidenonderzoek van 4 groepen die respectievelijk hadden hoog serumcholesterolgehalte met en zonder cardiovasculaire afwijkingen, en laag serumcholesterolgehalte met en zonder cardiovasculaire afwijkingen. In 1965 werd een hernieuwd voedingsonderzoek bij alle mannen verricht. Voorts werden in dit jaar de fysische activiteit en de spirografie (vitale capaciteit met één en $\frac{3}{4}$ seconde-woorden) in het onderzoek betrokken. Eveneens werd in 1965 wederom van alle mannen een elektrocardiogram in rust en na inspanning opgenomen en de thorax doorgelicht.

Verschillende dezer onderzoekingen leidden tot de volgende conclusies: het serumcholesterolgehalte is vaker verhoogd vóór dan na het optreden van cardiovasculaire complicaties. Ofschoon bij een verhoogd serumcholesterolgehalte de frequentiekans van cardiovasculaire afwijkingen hoger is, moeten voor het ontstaan van deze afwijkingen nog andere factoren in het spel zijn die, althans tezamen, zeker zo belangrijk zijn. Cardiovasculaire complicaties (hartinfarct, angina pectoris, perifere circulatiestoornissen) kunnen voorkomen bij niet duidelijke verhoging van het serumcholesterolgehalte, waarbij het triglyceridengehalte wel of niet verhoogd kan zijn. Bij herhaalde onderzoekingen van de voeding bleek er geen correlatie te bestaan tussen het gebruik van de verschillende voedingsstoffen en het serumcholesterolgehalte. Dit serumcholesterolgehalte was het laagst bij de groep die de meeste calorieën consumeerde. De voeding van de mannen, bij wie atherosclerotische complicaties optraden, onderscheidde zich tevoren kwantitatief niet van die van de gehele groep*).

Vele andere beschikbaar gekomen gegevens zijn nog in bewerking.

Oktober 1965

*) Volledigheidshalve wordt hieronder weergegeven wat ten aanzien van de factor voeding nader werd opgemerkt in het door de Raad in maart 1966 beschikbaar gestelde persbericht:

„Belangrijk zijn nu reeds de resultaten van

het onderzoek naar de betekenis van de voeding voor het optreden van hart- en vaatafwijkingen. Er kon geen verband worden vastgesteld tussen de voeding, zoals deze bij het begin van het onderzoek bleek te zijn, en de op dat moment aanwezige hart- en vaatafwijkingen, of tussen deze voeding en hart- en vaatafwijkingen, optredende in de op bedoeld voedingsonderzoek volgende periode. Uit deze waarnemingen mog echter niet worden afgeleid dat de voeding op het optreden van hart- en vaatafwijkingen geen invloed heeft. Er zijn nl. aanwijzingen dat er een aantal factoren is, o.a. constitutionele, die bij het ontstaan van deze afwijkingen een rol spelen en het is aannemelijk dat o.m. een onjuiste voeding ongunstige omstandigheden schept, waardoor bij aanwezigheid van bepaalde factoren, hart- en vaatafwijkingen ontstaan.

In verband hiermede is ook een uitvoerig onderzoek verricht betreffende de invloed van fysische activiteit (weinig of veel lichaamsbeweging), dat echter nog niet is afgesloten. Tevens biedt de samenstelling van de onderzochte groep mannen de gelegenheid om een onderzoek in te stellen naar erfelijke factoren“.

Bijlage 1 (Epid. onderzoek)

Aangehaalde literatuur

1. Buchem, F. S. P. van en E. F. Driën: Cardiovascular disease and serumcholesterol. *Angiology* 15 (1964), 424.
2. Dawber, T. R., F. E. Moore, G. Mann: Coronary heart disease in the Framingham study. *Amer. J. Publ. Hlth* 47 (1957) 5.
3. Dawber, T. R., W. B. Kannel, N. Revotskie en A. Kogen: The epidemiology of coronary heartdisease. *The Framingham Enquiry. Proc. Soc. Med.* 55 (1962), 265.
4. Albrink, M. J., P. B. Meigs en E. B. Man: Serumlipides, hypertension and coronary disease. *Amer. J. Med.* 31 (1961), 4.
5. Albrink, M. J.: Triglycerides, lipoproteins and coronary disease. *Arch. intern Med.* 109 (1962), 345.

6. Carlson, L. A.: Serum lipids in men with myocardial infarction. *Acta med. scand.* 167 (1960), 399.
7. Antonis, A. en I. Bernsohn: Serumtriglyceride levels in South African Europeans and Bantu and in ischaemic heartdisease. *Lancet* 1960, I, 998.
8. Gottenbos, J. J. en H. J. Thomasson: Aorta-atheromatosis in rabbits on feeding cholesterol or fats. *Colloq. int. centr. Nat. Rech. Sci.* 99 (1961), 221.

Bijlage 2 (Epid. onderzoek)

Omschrijving van een aantal in de twee interimrapporten gebruikte termen.

Anamnese

voorgeschiedenis (van een ziekte)

Angineuse bezwaren

bezwaren, verband houdend met angina pectoris

Arachidon

een essentieel vetzuur

Arcus cornea

afzetting van lipiden in het hoornvlies

Atherosclerose

degeneratie met afzetting van lipiden in de binnenste laag van de bloedvootwand

Cardiovasculair

betrekking hebbend op de bloedvaten van het hart

Coronaire sclerose

atherosclerose van de kransslagader

Correlatiecoëfficiënt

een correlatiecoëfficiënt geeft aan in welke mate twee grootheden lineair van elkaar afhankelijk zijn

Claudicatio intermittens

onderbroken mankheid (treedt op als gevolg van atherosclerose)

Contra-indicatie

aanwijzing dat een bepaalde medische behandeling moet worden ontraden

Decompensatio cordis

ernstig tekort schieten van de hartfunctie

Depressie van St

verlaging van „St” in het elektrocardiogram (ECG). „St” is een belangrijke „puntehoek” in de lijn, die het ECG schrijft

Fonocardiograaf

apparaat voor de registratie van hartge-ruisen

Fosfolipiden

een bepaalde soort lipiden

Fysische activiteit

lichamelijke arbeid

Fundus oculi

de achtergrond van het oog

Hypercholesterolemie

een toestand, waarin het bloed overmatig cholesterol bevat

Hyperthyreoidie

verhoogde werking van de schildklier

Infarct

weefselversterf door verstopping van het aanvoerend bloedvat

Ischemie

plaatselijke bloedeloosheid door belemmering van de bloedtoevoer

Linoleenzuur

een essentieel vetzuur

Lipiden

samenvattende naam voor vetten en vet-achtige stoffen

Longitudoonaal

op de lengte betrekking hebbend. Longitudinaal onderzoek: onderzoek dat niet „eenmalig” is, maar bij dezelfde of overeenkomstige objecten tenminste éénmaal wordt herhaald, zodat ontwikkelingen of veranderingen kunnen worden waargenomen

Myocardinfarct

infarct in de hartspeer

Mitralstenose

vernauwing van de overgang linkerboezem-linkerkamer van het hart

Palpabel

voelbaar

Pathogenese

wijze waarop een ziekte ontstaat

Plethismograaf

apparaat om de artieële pulsaties te registreren

Pulsaties

polsslugen

Serumcholesterolgehalte

Serumcholesterolspiegel
gehalte van het bloed(serum) aan cholesterol

Serumlipiden

lipiden, die zich in het bloed(serum) bevinden

Sfingomyelinegehalte

gehalte aan s., één van de fosfolipiden

Sfygmogram

grafisch beeld van de polsslag

Subscapulaire

onder het schouderblad

Thorax

borst, borstkas

Triceps

rugzijde van de bovenarm

Urobiline

roodbruine, uit de gal afkomstige stof die in het bloed en de urine kan voorkomen

Vitale capaciteit

maximale hoeveelheid lucht, die in één ademtocht verplaatst kan worden

Xanthelasma

afzetting van lipiden in de huid van de oogleden.

Van de Voedingsraad, Den Haag
Voorzitter: Prof. Dr. C. den Hartog

EPIDEMIOLOGISCH ONDERZOEK „VOEDING EN ATHEROSCLEROSE“ IN ZUTPHEN

Derde interimrapport

1. Inleiding
2. Steekproef uit de populatie
3. De voeding
 - 3.1. Algemeen
 - 3.2. Opneming van voedingsmiddelen, voedingsstoffen en calorieën
 - 3.2.1. Uitkomsten van het voedingsonderzoek in 1960 en 1965 bij de gehele groep
 - 3.2.2. Uitkomsten van het voedingsonderzoek bij de subgroep in 1960—1961—1963
 - 3.3. Voeding en leeftijd
 - 3.4. Voeding en serumcholesterol
 - 3.5. Voeding en hart- en vaatziekten
 - 3.5.1. Verband tussen de calorische waarde van de voeding in 1960 en de bijdrage daaraan van enige voedingscomponenten met hart- en vaatafwijkingen
 - 3.5.2. Voeding in 1960 van degenen die daarna hart- en vaatafwijkingen kregen
 - 3.5.3. Verschillen tussen de in 1960 en 1965 opgenomen voeding van diverse groepen met en zonder hart- en vaatafwijkingen
 - 3.6. Voeding en lichamelijke activiteit
 - 3.7. Voeding, serumcholesterol, hart- en vaatafwijkingen en lichamelijke activiteit
 - 3.8. Samenvatting van het voedingsgedeelte
4. Het klinisch onderzoek
 - 4.1. Het bloedserum
 - 4.1.1. Cholesterolgehalte
 - 4.1.2. Genetische invloed op het cholesterolgehalte
 - 4.1.3. Triglyceridgehalte
 - 4.1.4. Urinezuur
 - 4.2. Fonocardiografisch en electrocardiografisch onderzoek
 - 4.3. Beta-lipoproteïne-deficiëntie
 - 4.4. De fundus oculi
 - 4.5. Arcus corneae
 - 4.6. Koolhydraatstofwisseling
 - 4.7. Lichamelijke activiteit
 - 4.8. Vitale capaciteit en expiratoire één-seconde-waarde
 - 4.9. Correlatie-onderzoek in groter verband
 - 4.10. Roken
 - 4.11. Samenvatting van het klinisch onderzoek
5. Publikaties
6. Slotopmerkingen

Om redenen van praktische aard is een aantal bijlagen in het Engels gesteld.

1. Inleiding

Op voorstel van de Voedingsraad, gestimuleerd door Professor ANCEL KEYS van de Universiteit van Minnesota in Minneapolis (School of Public Health; Laboratory of physiological hygiene), is in 1960 in Zutphen een doorlopend (longitudoonaal) onderzoek begonnen naar eventuele verbanden tussen de voeding, het gehalte aan cholesterol van het bloedserum en het voorkomen en ontstaan van atherosclerose en de complicaties ervan. Het eerste interimrapport (28) geeft over dit begin meer bijzonderheden.

Het onderzoek is financieel mogelijk, dank zij de Voedingsorganisatie TNO, die met hulp van de Public Health Service van de Verenigde Staten (Bethesda, Maryland) sinds 1960 de geldmiddelen verschaft. De Public Health Service beperkte zijn financiële bijdrage aanvankelijk tot de eerste vijf jaar, doch deed later een toezegging voor aanvullende financiën tot 1971 (grant no. HE-05471). Het onderzoek wordt uitgevoerd onder leiding van Professor dr. F. S. P. VAN BUCHEM met medewerking o.a. van aanvankelijk dr. L. M. DALDERUP en later (sinds 1966) de heer E. B. BOSSCHIETER, arts, en met begeleiding van de daartoe uit de Voedingsraad gevormde Commissie Voeding en Atherosclerose. *)

Voorts werken van de aanvang af mee het Voorlichtingsbureau voor de Voeding (directeur: Prof. dr. C. DEN HARTOG; hoofd stafafdeling algemene voedingszaken en voedingsonderzoek: dr. ir. Th. F. S. M. VAN SCHAIK), de Afdeling Bewerking Waarnemingsuitkomsten van de Centrale Organisatie TNO (hoofd: dr. E. F. DRION, medewerker drs. M. WIGBOUT) en het Nederlands Instituut voor Volksvoeding (directeur: Prof. DEN HARTOG).

Het onderzoek is gecoördineerd met dergelijke onderzoeken in Finland, Griekenland, Italië, Japan, Joegoslavië, Kreta en de Verenigde Staten (24). In deze landen heeft een medisch onderzoek slechts eens in de vijf jaar plaats; de mannen in Zutphen zijn ieder jaar onderzocht, telkens in het voorjaar.

In Zutphen betekende dit een algemeen medisch onderzoek met bepaling van het serumcholesterolgehalte en periodiek een elektrocardiografisch onderzoek in rust en, indien mogelijk, na inspanning. Dit elektrocardiografisch onderzoek geschiedt sinds 1965 ieder jaar. Daarnaast werd, over de jaren verspreid, enkele malen de thorax doorgelicht, de fundus oculi door een oogarts onderzocht, en werden de serum-lipiden uitvoerig geanalyseerd, dank zij de medewerking in het kader van de Atherosclerose-Werkgroep TNO van het Gaubius-Instituut (directeur: Prof. dr. C. J. F. BÖTTCHER). Vervolgens werden éénmaal bepaald het serum-urinezuurgehalte en het nuchter-bloedsuikergehalte, tezamen met onderzoek van de 24-uurs-urine op eiwit, glucose en soortelijk gewicht.

In 1965 werd een zorgvuldig onderzoek ingesteld naar de lichamelijke activiteiten **) van alle mannen met de hulp van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde TNO (afdeling arbeidsfysiologie en bedrijfsgeneeskunde: hoofd

*) Samenstelling november 1968: dr. M. van Eekelen (voorzitter); dr. L. M. Dolderup, dr. E. H. de Groot, Prof. dr. C. den Hartog, Prof. dr. H. Mulder, Prof. H. O. Nieweg, leden; E. B. Bosschieter, arts, Prof. dr. F. S. P. van Buchem, dr. ir. Th. F. S. M. van Schaik, adviserende leden; Prof. dr. ir. M. J. L. Dols, dr. E. F. Drion en Prof. G. A. Lindeboom, meewerkende deskundigen.

**) Ook wel aangeduid met „fysische activiteit“ (physical activity).

Dr. F. H. BONJER, medewerker Dr. B. BINK) en het bureau van de heer H. VAN DER SLUYS, organisatie-adviseur.

Een uitgebreid onderzoek naar de voeding had plaats in 1960 en 1965 en zal in 1970 nogmaals geschieden. Bovendien werd in 1960, 1961 en 1963 deel-voedingsonderzoek uitgevoerd, waarbij het laboratorium van de N.V. van de Bergh's en Jurgens' Fabrieken (Unilever) medewerking verleende door het verrichten van chemische analyses van voedselmonsters. Het laboratorium van Prof. KEYS verrichtte overeenkomstige analyses.

Van alle plaatselijke, gemeentelijke en niet-ambtelijke autoriteiten is van de aanvang af voortdurend grote medewerking ondervonden. Ook de als subject gekozen bevolkingsgroep heeft steeds in hoge mate medegewerkt; zie hiervoor ook onder 2.

2. Steekproef uit de populatie

Bij de aanvang van het onderzoek in 1960 waren er onder de toenmalige bevolking van Zutphen $\pm$ 2300 mannen in de leeftijd van 40 tot en met 59 jaar, die gedurende tenminste vijf jaar in Zutphen woonachtig waren. Hieruit werd een aselechte keuze gedaan.

Van deze representatieve groep deden er in de zomer 1960 1050 mede aan het voedingsonderzoek en 908 aan het medisch onderzoek. Aan beide onderzoeken onderwierpen zich in dat jaar 906 mannen. De groep 40-59 jaar is voor de bewerking der resultaten veelal gesplitst in een jongere (40-49 in 1960) en een oudere (50-59 in 1960). Deze splitsing is voor de jaren na 1960 aangehouden ondanks het ouder worden van subjecten. In 1961 kwamen er 10 mannen bij voor het medisch onderzoek, zodat in totaal van 918 mannen is uitgegaan.

Van 1960 tot en met 1968 zijn 59 mannen naar elders verhuisd; van hen waren er 29 bereid ieder jaar voor het medisch onderzoek naar Zutphen te komen. In deze periode overleden 92 mannen; in tabel 1, die ook verdere bijzonderheden geeft, is het aantal voor ieder jaar opgegeven. Aan myocardinfarct overleden 16 mannen; vier die aan kanker overleden, hadden vroeger een myocardinfarct of angina pectoris gehad. Veertien mannen overleden plotseling, van wie er zeven tevoren een myocardinfarct of angina pectoris hadden gehad en waarschijnlijk drie aan embolie zijn overleden.

In zeven gevallen was de doodsoorzaak cor pulmonale en 38 mannen overleden aan een maligne nieuwvorming.

In tabel 2 zijn aangegeven de aantallen nieuwe infarcten, inclusief de recidieven, en nieuwe gevallen van angina pectoris, claudicatio intermittens en cerebrovasculaire afwijkingen, die van het onderzoek in 1960 of tot en met dat in 1968 zijn waargenomen. In de tabellen 2a en 2b zijn nog aangegeven resp. het optreden (incidence) der verschillende afwijkingen en de doodsoorzaken.

Het percentage onderzochte mannen t.o.v. het aantal dat had kunnen worden onderzocht, ligt jaarlijks rond 90 %, zoals tabel 1 laat zien. De opkomst voor het medisch onderzoek blijft dus zeer bevredigend.

Ook de deelname aan het uitgebreide voedingsonderzoek in 1965 stemt tot tevredenheid. In totaal deden in dat jaar 758 mannen hieraan mee.

Tabell. Details of participation in the medical survey in the course of years

(a) Year of examination	(b) Entered in experiment	(c) Total of men available for experiment ¹⁾	(d) Lost for experiment due to		(f) Rest (c + d + e)	(g)	(h) Temporarily out of town	(i) Possible (g + h)	(j) Examined	(k) $100 \times \frac{(j)}{(i)}$
			death	removal						
1960	908	908	—	—	908	—	—	908	908	100 %
1961	10	918	3	9	906	2	5	899	834	93 %
1962	—	906	10	8	888	13	4	871	816	94 %
1963	—	888	18	3	867	8	3	856	794	93 %
1964	—	867	5	2	860	9	2	849	771	91 %
1965	—	860	16	1	843	3	1	839	757	90 %
1966	—	843	16	2	825	7	1	817	720	88 %
1967	—	825	10	1	814	5	5	804	713	89 %
1968	—	815	16	4	794	11	2	781	692	89 %
Total			94	30						

¹⁾ This means: total number of men after the examination in the preceding year. The same number is mentioned under (f) for the preceding year.

Remark

About one half of those who moved out of town were willing to continue cooperation, viz. 29 out of 59: 1961, 5; 1962, 5; 1963, 4; 1964, 0; 1965, 3; 1966, 1; 1967, 7 and 1968, 4.

Tabel 2. Occurrence of atherosclerotic complications in the Zutphen group since 1960

New cases	Total number	1960/61	1961/62	1962/63	1963/64	1964/65	1965/66	1966/67	1967/68
Myocard Infarct	46	8	5	4	5	8	5	6	5
Recurrences	11				1	1	5	1	3
Sudden death	14		4	2		3	2	2	1
	f.m.i.		f.m.i.	f.m.i.		f.a.p.	f.a.p.	f.m.i.	
	4		1	1		2	1	1	
	f.a.p.						f.m.i.		
	3						1		
Angina pectoris	23	1	3	5	3	3	5	1	2
Intermittent	26	2	5	2	6	3	3	2	3
Claudication	3 + a.p.	1 + m.i.	1 + a.p.	1 + a.p.	1 + a.p.	1 + a.p.	1 + m.i.		
	8 + m.i.		1 + m.i.		4 + m.i.	1 + m.i.			
Cerebrovascular	15	—	2	1	3	1	2	2	4
f.m.i.	1								
m.i.	1								
a.p.	1								
f.a.p.	1								

Tabel 2a. Incidence 1960-1968

Age	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	Total
Myocard Infarct ..			2	4	5	3	2	1	3	2	1	5	4	1	1	6	3	1	2	—	—	46
Recurrences										2	1			1	2		1	1	1	2		11
Angina pectoris ..		1	1	1			1		2	1		2	2	2	3	4	2				1	23
A. p. + myoc. inf.													1			1						2
Claudicatio	1	1	1				1		2				1	1	1	1		2	1	1	1	15
Cl. + myoc. inf. ...				1					1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		8
Cl. + ang. pect. ...											1					1	1					3

Tabel 2b. Causes of death 1960-1968

Age	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	Total
Myocard infarct			1		1		1		2	1	1	1	3			1	1	1	1	2		16
Mors						1							1				1	1				4
formerly myoc. inf.																						
subite										1					1	1						3
formerly ang. pect.																						
+ aortic fibr.			1												1							2
+ thrombosis leg																1						1
cause unknown																						
Malignant growth					2		1	2	2	3	2	5	1	5	3		3	2	1	2	4	38
of which formerly m.l. or ang. pect.									1			2					1					4
Total number of deaths	2		2		3	2	4	3	5	6	5	6	2	13	6	7	4	4	3	6	9	92

3. De voeding

3.1. Algemeen

In de zomer van 1960 en 1965 werd van alle bij het onderzoek betrokken personen een voedinganamnese opgenomen volgens de kruisvraagmethode van Burke. Bovendien werd van ± 50 van deze mannen in de zomer van 1960, de winter van 1961, en de winter van 1963 gedurende een week de opgenomen voeding gewogen en/of geschat. In 1960 en 1963 werden van dit gewogen voedsel monsters getrokken, die o.a. met de reeds vermelde medewerking van het laboratorium van de N.V. Unilever in Rotterdam op onverzadigde en verzadigde vetzuren werden geanalyseerd.

De toegepaste methoden van onderzoek zijn in bijzonderheden gepubliceerd (22). Met de gegevens, die bij deze onderzoeken verkregen zijn, werd een aantal statistische toetsen uitgevoerd. Dit is het geval geweest, wanneer er in het nu volgende verslag overschrijdskansen (P) vermeld zijn. De term significant wordt gebruikt, als de overschrijdskans ≤ 0.05 is, de term zeer significant, als de overschrijdskans ≤ 0.01 is.

3.2. Opneming van voedingsmiddelen, voedingsstoffen en calorieën

3.2.1. Uitkomsten van het voedingsonderzoek in 1960 en 1965 bij de gehele groep

Het gemiddeld gebruik *) per dag van voedingsmiddelen in 1960 en 1965 is weer-gegeven in tabel 3. De wijzigingen die zich in de tussenliggende tijdsperiode in het gemiddeld menupatroon van de groep hebben voorgedaan, tonen ten aanzien van het gebruik van een aantal voedingsmiddelen dezelfde trend als de wijzigingen die zich in deze periode in het gemiddeld menupatroon van de Nederlandse bevolking voordeden (MULDER, T.: De voeding in Nederland, Voeding 28 (1967), 634). Het gebruik van melk, brood en aardappelen daalde en dat van fruit nam toe. Alle wijzigingen tezamen resulteerden in een zeer significante daling van de calorische waarde van de gemiddelde voeding en van het gehalte aan eiwit en koolhydraten (tabellen 4 en 5). Het niveau van het vetgebruik bleef gelijk. De calorische waarde van de voeding van bijna de helft van de mannen (44 %) nam echter toe en het vetgebruik van meer dan de helft (53 %). Het gebruik van eiwit en koolhydraten nam bij meer mannen af dan toe, nl. resp. bij 61 % en 62 % van de mannen (tabel 5).

In de percentages van de calorieën afkomstig van eiwit, vet en koolhydraten en van de verschillende bronnen daarvan deden zich weinig of geen wijzigingen voor (tabel 6).

3.2.2. Uitkomsten van het voedingsonderzoek bij de subgroep in 1960-1961-1963

In de eerste publikatie over het onderzoek in Zutphen zijn de verschillende onderzoeksmethoden die bij deze groep zijn toegepast alsook de verschillen in uitkomsten, uitvoerig besproken (28).

Thans worden slechts in beschouwing genomen de gegevens die verkregen zijn

*) Met gebruik wordt in dit rapport en de bijlagen als regel bedoeld de bruto-consumptie.

Tabel 3. Gemiddeld gebruik van voedingsmiddelen per dag van alle bij het onderzoek betrokken mannen in 1960 en 1965 (kruisvraagmethode)

Jaar van onderzoek	1960	1965
Aantal mannen	906	758
	grammen	grammen
Brood	262	218
Melk	464	392
Koffiemelk	24	31
Korndemelk	31	25
Room	0.4	1.5
Koas	30	31
Ijs	1.0	1.3
Mager vlees	46	38
Vet vlees	51	87
Spek	13	5
Magere vis	13	13
Vette vis	6	7
Ei	33	35
Aardappelen	341	235
Groente	198	173
Peulvruchten (gekookt)	28	24
Citrusvruchten	53	94
Overig fruit	65	100
Boter	13	17
Margarine	66	61
Vet	7	3
Olie	1	2
Delfia	0.5	0.6
Bindmiddelen	15	15
Suiker *)	65	58
Zoete broodbelegging	16	19
Pinda's en pindakaas	1	3
Koek en koekjes	20	34
Limonade, cola	24	37
Alcoholgehalte in dranken, calorieën	53	57

*) Als zodanig gekocht (kristal-, tafelsuiker).

Tabel 4. Gemiddeld gebruik van calorieën en voedingsstoffen per dag van alle bij het onderzoek betrokken mannen in 1960 en 1965

Jaar van onderzoek		1960	1965
Aantal mannen		906	758
Calorieën *)	kcal.	2943	2861
Plantaardig eiwit	*g	39	33
Dierlijk eiwit	g	51	52
Totaal eiwit	g	89	86
Vet	g	141	142
Koolhydraten *)	g	330	309
Ca	mg	?	989
Fe	mg	?	12.8
Vitamine A	mg	1.0	1.0
Caroteen	mg	2.5	2.4
Thiamine	mg	1.3	1.3
Riboflavine	mg	?	1.7
Nicotinezuur	mg	?	13.6
Vitamine C	mg	?	104
Vitamine D	I.E.	?	311
mg thiamine per 1000 kcal		0.44	0.44

*) Zonder die van alcoholische en/of frisdranken.

Tabel 5. Het verschil tussen 1960 en 1965 bij 755 mannen in het gebruik van calorieën en voedingsstoffen

Calorieën	55.6 % van de mannen gebruikten gemiddeld minder calorieën 95 kcal werden gemiddeld minder gebruikt (663 kcal standaardafwijking *)
Vetten	52.7 % van de mannen vermeerderde de vetten 1 g vet werd gemiddeld meer gebruikt (43 g standaardafwijking)
Koolhydraten	37.9 % van de mannen vermeerderde de koolhydraten 23 g koolhydraten werden gemiddeld minder gebruikt (84 g standaardafwijking)
Eiwitten	39.2 % van de mannen vermeerderde de eiwitten 4 g eiwit werden gemiddeld minder gebruikt (20 g standaardafwijking)

*) De opgegeven standaardafwijkingen zijn de standaardafwijkingen van de verdelingen van de verschillen per persoon.

Tabel 6. Percentage van de calorieën, afkomstig van verschillende vet-, eiwit- en koolhydraatbronnen

Jaar van onderzoek	1960	1965
Aantal mannen	906	758
% cal uit totaal vet	42.9	44.9
zuivelprodukten ¹⁾	10.2	11.9
margarine ²⁾	17.5	18.2
vis e.a. ³⁾	1.0	1.5
vlees, spek ⁴⁾	11.7	10.8
bak- en braadvet	0.1	0.2
% cal uit totaal plantaardig eiwit	5.2	4.7
brood	2.8	2.5
aardappelen	0.9	0.7
peulvruchten	0.3	0.3
andere plantaardige eiwitten	1.1	1.2
% cal uit totaal dierlijk eiwit	7.0	7.3
% cal uit totaal eiwit	12.3	12.0
% cal uit zoet beleg en suiker ⁵⁾	10.5	10.6
% cal uit totaal koolhydraten ⁶⁾	44.8	43.1

¹⁾ Melk, karnemelk, koffiemelk, room, roomboter, kaas, ijs.

²⁾ Als zodanig en in koek, koekjes e.d.

³⁾ Vette en magere vis, pinda's, olie.

⁴⁾ Vet en mager vlees, spek, ei.

⁵⁾ Als zodanig gekocht (kristal-, tafelsuiker).

⁶⁾ Zonder die van alcoholische en/of frisdranken.

N.B. De percentages zijn berekend t.o.v. het aantal calorieën zonder die van alcoholische en/of frisdranken.

door middel van het wegen van de voeding gedurende één week in de zomer van 1961, en in de winters van 1961 en 1963. Uiteraard zijn slechts de uitkomsten van de laatste twee onderzoeken vergelijkbaar.

Ook bij deze subgroep is in de loop der jaren een daling in het gebruik van melk, brood en aardappelen te constateren. Bovendien liep het gebruik van vet vlees,

boter, vet en olie terug (tabel 7). Deze wijzigingen in het voedingspatroon verklaren mede de daling van de calorische waarde en van het gehalte aan eiwit, vet en koolhydraten van de voeding (tabel 8). Het percentage calorieën uit het totaal aan vet in de voeding daalde van 43.1 in 1961 tot 39.5 in 1963, terwijl de percentages calorieën uit eiwit en koolhydraten respectievelijk stegen van 11.8 tot 12.3 en 45.1 tot 48.2 (tabel 9).

Tabel 7. Gemiddeld gebruik van voedingsmiddelen per dag van de subgroep in 1960, 1961 en 1963 *)

Jaar van onderzoek	Zomer 1960	Winter 1961	Winter 1963
Aantal mannen	49	49	50
Brood	255 g	247 g	224 g
Melk	469	465	445
Koffiemelk	13	12	13
Korndemelk	28	19	13
Room	0.6	0.6	1.0
Kaas	28	28	28
Mager vlees	38	27	30
Vet vlees	44	72	52
Spek	9	12	7
Magere vis	6	8	5
Vette vis	6	4	5
Ei	25	22	17
Aardappelen	251	255	231
Groente	196	171	150
Peulvruchten	5	19	26
Citrusvruchten	33	41	44
Overig fruit	57	102	64
Boter	19	18	6
Margarine	56	52	52
Vet	6	10	—
Olie	1	1	—
Bindmiddelen	19	22	21
Suiker **)	67	63	55
Zoete broodbelegging	13	13	12
Pinda's en pindakaas	2	2	1
Koek en koekjes	31	38	37

*) Het voedsel werd gedurende een week gewogen.

**) Als zodanig gekocht (kristol-, tafelsuiker).

Tabel 8. Gemiddeld gebruik van calorieën en voedingsstoffen per dag van de subgroep in 1960, 1961 en 1963 *)

Jaar van onderzoek	Zomer 1960	Winter 1961	Winter 1963
Aantal mannen	49	49	50
kcalorieën	2756	2881	2418
Plantoedig eiwit g	37	38	33
Dierlijk eiwit g	44	45	41
Totaal eiwit g	81	83	74
Vet g	129	139	106
Koolhydraten g	317	325	291
Vitamine A mg	0.96	0.87	0.75
Caroteen mg	2.43	2.20	2.96
Thiamine mg	1.06	1.17	1.01
Riboflavine mg	?	?	1.52
Vitamine C mg	?	?	70

*) Het voedsel werd gedurende een week gewogen.

Tabel 9. Percentage van de calorieën, afkomstig van verschillende vet-, eiwit- en koolhydraatbronnen in de voeding van de subgroep

Jaar van onderzoek	1960	1961	1963
Aantal mannen	49	49	50
% kcal uit totaal vet	42.3	43.1	39.5
zuivelprodukten ¹⁾	12.0	11.2	10.2
margarine ²⁾	16.7	15.4	17.7
vis e.a. ³⁾	0.9	0.9	0.6
vlees, spek ⁴⁾	10.1	13.1	8.7
bak- en braadvet	—	—	—
% kcal uit totaal plantaardig eiwit	5.4	5.3	5.5
broodeiwit	3.3	3.0	3.0
oordappeleiwit	0.7	0.7	0.8
peulvruchteiwit	0.7	0.2	0.4
ander plantaardig eiwit	1.3	1.4	1.4
% kcal uit totaal dierlijk eiwit	6.5	6.5	6.7
% kcal uit totaal eiwit	11.9	11.3	12.3
% kcal uit zoet beleg en suiker ⁵⁾	11.3	10.5	11.0
% kcal uit totaal koolhydraten ⁶⁾	45.8	45.1	48.2

¹⁾ Melk, karnemelk, koffiemelk, room, roomboter, kaas, ijs.

²⁾ Als zodanig en in koek, koekjes e.d.

³⁾ Vette en magere vis, pinda's, olie.

⁴⁾ Vet en mager vlees, spek, ei.

⁵⁾ Als zodanig gekocht (kristal-, tafelsuiker).

⁶⁾ Zonder die van alcoholische en/of frisdranken.

Op verzoek van KEYS zijn voor deze subgroep voor enkele voedingsstoffen en het calorieëngebruik twee variantie-analyses uitgevoerd. Getoetst werd of er hetzij tussen drie onderzoeken (1960, 1961 en 1963), hetzij tussen de desbetreffende personen (over de drie onderzoeken dezelfde) verschillen waren wat betreft de genuttigde hoeveelheid calorieën, eiwit, vet en koolhydraten.

Het betreft:

a. Variantie-analyse met twee criteria zonder herhalingen per cel. Van 36 personen waren de gemiddeld genuttigde hoeveelheden voedingsstoffen per dag bekend.

Ten aanzien van de totale genuttigde hoeveelheden calorieën en vet waren er zeer significante verschillen tussen de gemiddelde der drie onderzoeken, gecorrigeerd voor persoonsinvloed (resp. $P < 0.01$ en $P = 0.01$).

Wat betreft de genuttigde hoeveelheden eiwit waren er geen significante verschillen ($P = 0.35$).

b. Variantie-analyse met twee criteria met 7 herhalingen per cel. Van 16 personen waren de afzonderlijk genuttigde hoeveelheden per dag bekend (voor 7 dagen).

De gemiddelden der 3 onderzoeken (gecorrigeerd voor persoonsinvloed) vertoonden voor elk der beschouwde voedingsstoffen significante verschillen:

totale calorieën	: P < < 0.01
eiwit	: P = 0.02
vet	: P < < 0.01
suiker *)	: P = 0.01

*) Hier en verder in het rapport alsmede in de bijlagen wordt onder suiker verstaan: suiker als zodanig gekocht (tafel-, kristalsuiker).

Tussen de 3 onderzoeken waren geen significante verschillen wat betreft het gemiddeld gebruik van zowel eiwit en vet als van suiker (resp. $P = 0.055$, $P = 0.38$, $P = 0.87$). In alle gevallen waren er tussen de personen significante niveauverschillen, hetgeen niet opzienbarend is.

3.3. Voeding en leeftijd

Aangezien de mogelijkheid niet was uitgesloten dat de leeftijd invloed zou hebben op het voedingspatroon van de bij het onderzoek betrokken mannen (bij verschillende leeftijd is o.a. verschil in activiteit en in behoefte aan calorieën, verschil in sociale omstandigheden en verschil in houding ten opzichte van voeding, voorlichting en reclame te verwachten), is de waarde van de voeding berekend van de mannen die in 1960 tussen 40 en 49 jaar oud waren en de groep mannen, wier leeftijd tussen de 50 en 60 jaar lag (zie tabel 10). Het gehalte aan vet en kool-

Tabel 10. Gemiddeld gebruik van calorieën en voedingsstoffen per dag in 1965 volgens twee leeftijdsgroepen

Calorieën en voedingsstoffen	Eenheid	Gemiddelden			Standaardafwijkingen		
		Leeftijd 1960			Leeftijd 1960		
		40-49 jr	50-60 jr	gehele groep	40-49 jr	50-60 jr	gehele groep
Aantal personen		362	396	758	362	396	758
Calorieën *)	kcal	3001.5	2864.1	2929.7	700.89	656.38	681.03
Plantmatig eiwit	g	34	33	33	9.99	9.35	9.69
Dierlijk eiwit	g	53	52	52	15.92	14.80	15.35
Totaal eiwit	g	87	84	86	19.33	18.18	18.78
Vet	g	147	139	142	41.11	41.24	41.34
Koolhydraten *)	g	321	304	312	89.08	83.55	86.56
Ca	mg	1016	964	989	413.23	390.44	402.05
Fe	mg	12.9	12.7	12.8	2.64	2.59	2.61
Vitamine A	mg	1.0	1.0	1.0	0.32	0.32	0.32
Caroteen	mg	2.4	2.4	2.4	0.76	0.73	0.75
Thiamine	mg	1.3	1.3	1.3	0.29	0.27	0.28
Riboflavine	mg	1.7	1.7	1.7	0.56	0.53	0.55
Nicotinezuur	mg	14.0	13.3	13.6	3.44	3.02	3.25
Vitamine C	mg	104	105	104	48.77	51.86	50.38
Vitamine D	I.E.	321	302	311	107.07	100.25	103.96
% kcal uit eiwit	%	11.8	12.0	11.9	17.33	19.66	18.59
% kcal uit vet	%	43.8	43.3	43.5	55.00	63.12	59.40
% kcal uit koolhydraten van zoet broodbeleg en suiker	%	9.6	9.4	9.5	50.76	55.99	53.53

*) Inclusief die van alcoholische of frisdranken

Tabel 11. Serumcholesterol en opgenomen percentage calorieën van verschillende voedselbronnen (1960) — gemiddelden

	Indeling volgens serumcholesterolgehalte, mg %			
	0-209	210-249	250	Onbekend
Aantal personen	254	313	289	50
Plantaardig eiwit	5.3	5.3	5.1	5.3
Dierlijk eiwit	6.8	7.0	7.4	6.7
Vet van melk, boter en kaas	9.3	10.3	11.0	9.5
Totaal vet	42.4	42.8	43.3	43.5
Koolhydraten	45.5	45.0	44.2	44.6
Totaal calorieën	3070	2939	2818	3040
Lengte in cm	173	173	173	175
Gewicht in kg	70.7	73.0	74.2	73.2

hydraten en daardoor ook de calorische waarde van de voeding van de jongste groep bleek hoger te zijn dan dat van de oudste groep. In het calorieënpatroon en het percentage van de calorieën afkomstig van eiwit, vet en koolhydraten was echter geen verschil te zien.

3.4. Voeding en serumcholesterol

In 1960 is onderzocht of er verband bestond tussen het serumcholesterolgehalte van de mannen en de opgenomen hoeveelheid calorieën, alsmede de hoeveelheid calorieën, resp. geleverd door dierlijk en plantaardig eiwit, plantaardig vet, vet van zuivelprodukten, totaal vet en koolhydraten (tabel 11).

De mannen werden daartoe in drie groepen verdeeld (serumcholesterolgehalte 0-209 mg%, 210-249 mg% en ≥ 250 mg%).

Alleen van de groep met de hoogste serumcholesterolwaarden was de percentuele bijdrage aan de totale opgenomen hoeveelheid calorieën van dierlijk eiwit en vet uit melk, boter en kaas significant hoger ($P = 0.02$) en de bijdrage aan dit totaal van koolhydraten significant lager ($P < 0.0001$) dan van de groep met de laagste serumcholesterolwaarden. De percentuele bijdrage van „totaal vet“ vertoonde geen significant verschil. De calorische waarde van de gemiddelde totale voeding van eerstgenoemde groep (2818) was significant lager dan die van de groep met de laagste serumcholesterolwaarden (3070). De personen met de hoogste serumcholesterolwaarden waren gemiddeld zeer significant zwaarder dan de personen met de laagste serumcholesterolwaarden (resp. 74.2 en 70.7 kg), terwijl de gemiddelden der lichaamslengten praktisch dezelfde waren (1.73 meter voor beide groepen).

Ook bij het voedingsonderzoek in 1965 werd een negatieve correlatie gevonden tussen het calorieëngebruik en het serumcholesterolgehalte, evenwel geen correlatie tussen het serumcholesterolgehalte en het gewicht.

Van de subgroep, waarvan in 1960 en in 1963 de voeding chemisch werd geanalyseerd, werd het verband nagegaan tussen de hoeveelheid calorieën afkomstig van eiwit, vet, verzadigde en onverzadigde vetzuren en het serum-

Tabel 12. Verband tussen voeding en serumcholesterol *) — subgroep, zomer 1960

	% cal van eiwit, vet, vetzuur			Serumcholesterol mg %		
	Aantal	Range	Gemid- deld	Gemid- deld	Standaard- afwijking	Standaard- afwijking van het gemiddelde
Eiwit	26	8.4 12.1	10.7	238.2	56.85	11.15
Eiwit	27	12.2 18.1	13.8	222.3	30.36	5.84
Totaal vet	26	25.4 39.6	35.1	213.8	45.06	8.84
Totaal vet	27	39.8 54.5	44.4	245.8	41.02	7.89
Verzadigde vetzuren	26	11.3 19.4	16.7	214.8	42.83	8.40
Verzadigde vetzuren	27	19.4 26.4	21.4	244.8	43.97	8.46
Meervoudig onverzadigde vetzuren ..	26	3.5 5.2	4.6	233.5	43.74	8.58
Meervoudig onverzadigde vetzuren ..	27	5.3 8.2	6.0	226.8	47.91	9.22
2S—P **)	26	18.4 33.3	25.3	215.0	42.97	8.43
2S—P	27	33.3 47.5	37.3	244.6	43.99	8.47

*) Gemiddelde serumcholesterolconcentratie van mannen onder en boven de 50e percentiel en hun gemiddelde consumptie van calorieën afkomstig van eiwit, vet, verzadigde en onverzadigde vetzuren.

**) Tweemaal de hoeveelheid genuttigde verzadigde vetzuren min de hoeveelheid genuttigde meervoudig onverzadigde vetzuren.

cholesterol (zie tabel 12 (1960) en tabel 13 (1963). Voor de samenstelling van deze tabellen werden de mannen per voedingscomponent gerangschikt volgens de opgenomen hoeveelheid. Vervolgens werd voor elke component nagegaan of er verschil was tussen het serumcholesterol van de 50 % mannen bij wie de laagste consumptie van de component in kwestie werd aangetroffen en van de overige

Tabel 13. Verband tussen voeding en serumcholesterol *) — subgroep, winter 1963

	% cal van eiwit, vet, vetzuur			Serumcholesterol mg %		
	Aantal mannen	Range	Gemid- deld	Gemid- deld	Standaard- afwijking	Standaard- afwijking van het gemiddelde
Eiwit	25	9.8 11.7	10.8	239.6	37.80	7.56
Eiwit	26	11.9 16.7	13.3	245.3	35.23	6.91
Totaal vet	25	29.9 40.4	36.8	239.8	33.33	7.87
Totaal vet	26	40.6 49.2	44.1	245.0	33.63	6.60
Verzadigde vetzuren	25	14.1 19.7	17.8	247.4	41.50	8.30
Verzadigde vetzuren	26	19.8 24.2	21.7	237.8	30.49	5.98
Meervoudig onverzadigde vetzuren ..	25	3.1 4.8	4.2	238.7	32.10	6.42
Meervoudig onverzadigde vetzuren ..	26	4.8 7.6	5.8	246.2	40.16	7.88
2S—P **)	25	22.9 33.8	30.5	249.7	39.94	7.99
2S—P	26	33.9 45.0	38.4	235.6	31.58	6.19

*) Gemiddelde serumcholesterolconcentratie van mannen onder en boven de 50e percentiel en hun gemiddelde consumptie van calorieën, afkomstig van eiwit, vet, verzadigde en onverzadigde vetzuren.

**) Tweemaal de hoeveelheid genuttigde verzadigde vetzuren min de hoeveelheid genuttigde meervoudig onverzadigde vetzuren.

50 % (dus degenen met een hoge consumptie van de component).

De gegevens over 1960 suggereren in tegenstelling tot die over 1963 enige invloed van de voeding op het serumcholesterol, maar de verschillen zijn niet significant. Er werd derhalve nóch in 1960 nóch in 1963 bij de subgroep van ongeveer 50 personen een verband gevonden tussen de hoeveelheid calorieën, geleverd door bovengenoemde voedingsfactoren en het serumcholesterol.

Eén en ander behoeft niet in tegenspraak te zijn met het wel vinden van zulke significante verschillen bij de voedingsgroepen van 1960 en 1965.

3.5. Voeding en hart- en vaatziekten

In 1960 had de voeding van personen met een myocardinfarct, angina pectoris of claudicatio intermittens een significant lagere calorische waarde dan die van de andere bij het onderzoek betrokken personen ($P < 0.03$).

3.5.1. Verband tussen de calorische waarde van de voeding in 1960 en de bijdrage daaraan van enige voedingscomponenten in 1960

Van de personen die vóór 1960 hart- en vaatafwijkingen hadden en degenen bij wie dit na 1960 geconstateerd werd, is nagegaan of zij wat de calorische waar-

Tabel 14. Voeding en hart- en vaatafwijkingen

	Afwijking vór 1960			Afwijkingen gevonden ná 1960 t/m 1963		
	Personen met			Personen met		
	Laagste gebruik	Gemiddeld gebruik	Hoogste gebruik	Laagste gebruik	Gemiddeld gebruik	Hoogste gebruik
Personen (totaal 902) ..	300	301	301	300	301	301
Totaal hart- en vaatafwijkingen						
totaal kcal.	12	10	6	12	15	11
% cal. uit vet	21	10	15	11	12	15
% cal. uit pl. eiwit (g) ..	14	12	9	13	16	9
% cal. uit suiker	13	9	15	14	11	13
eiergebruik, grammen ..	14	9	14	9	17	12
Hartinfarct						
totaal kcal.	11	3	4	6	9	5
% cal. uit vet	8	5	5	6	5	9
% cal. uit pl. eiwit (g) ..	5	7	6	9	8	3
% cal. uit suiker	4	6	8	5	8	7
eiergebruik, grammen ..	8	4	6	5	11	4
Angina pectoris						
totaal kcal.	7	6	2	3	2	5
% cal. uit vet	3	4	8	2	4	4
% cal. uit pl. eiwit (g) ..	8	4	3	3	4	3
% cal. uit suiker	6	3	6	5	2	3
eiergebruik, grammen ..	4	5	6	2	3	5
Claudicatio						
totaal kcal.	3	1	2	3	3	2
% cal. uit vet	1	1	2	3	3	2
% cal. uit pl. eiwit (g) ..	1	3	—	1	4	3
% cal. uit suiker	3	—	1	4	1	3
eiergebruik, grammen ..	2	—	2	2	3	3

Tabel 15. Onderlinge vergelijking voor vijf groepen van in 1960 verkregen gegevens betreffende het gemiddelde gebruik van calorieën, enige voedingsstoffen en suiker, en lengte en gewicht
(...) = standaardafwijking

Omschrijving van de groep ¹⁾	Aantal	kcal ²⁾	Pl. eiwit g	D. eiwit g	Vet g	Kool- hydraten g	Lengte cm	Gewicht kg	Suiker g
1. Personen die na het 1960-onderzoek hart-afwijkingen kregen en in 1960 geen dieet volgden	54	2915 (628)	38 (10)	50 (16)	138 (37)	331 (89)	174.9 (6.5)	75.3 (9.2)	71 (43)
2. Personen die na het 1960-onderzoek claudicatio kregen en in 1960 geen dieet volgden en niet behoren tot groep 1 ..	9	2833 (666)	34 (10)	49 (17)	142 (43)	305 (94)	171.7 (3.9)	70.2 (8.6)	69 (43)
3. Personen die vóór het 1960-onderzoek geen hart- en/of vaatafwijkingen hadden en in 1960 wel een dieet volgden	88	2561 (718)	34 (11)	53 (20)	116 (42)	293 (99)	173.2 (6.7)	73.6 (11.6)	53 (37)
4. Personen die vóór het 1960-onderzoek geen hart- en/of vaatafwijkingen hadden en in 1960 geen dieet volgden en niet behoren tot groep 1 of 2	687	3006 (690)	40 (12)	50 (16)	144 (40)	337 (90)	173.6 (6.8)	72.6 (9.4)	66 (38)
5. Personen die niet behoren tot een der bovenstaande groepen	61	2814 (631)	36 (9)	50 (15)	135 (36)	314 (78)	172.6 (6.6)	72.1 (10.4)	63 (32)
Totaal	899	2942 (697)	39 (12)	51 (17)	141 (41)	330 (91)	173.6 (6.7)	72.8 (9.7)	65 (38)
Statistische toetsing van groepen 1 en 2 samen t.o.v. groep 4:									
Gemiddelde groep 1 en 2	63	2903	37.6	49.5	138.5	327.0	174	74.6	70.9
Gemiddelde groep 4	687	3006	39.6	50.4	144.4	336.6	174	72.6	65.7
Overschrijdingskosten	-	0.26	0.22	0.69	0.27	0.42	0.33	0.11	0.30

¹⁾ In deze kolom wordt met „afwijkingen na 1960” bedoeld, na 1960 en vóór het onderzoek in 1967.

²⁾ Zonder die van alcoholische of frisdranken (zie tabel 4).

N.B.: Voor de beoordeling van de tabel moeten de in het rapport onder 3. 5. 2 gemaakte opmerkingen in aanmerking worden genomen.

de van de voeding betreft en de bijdrage daaraan van vet, plantaardig eiwit, alsmede suiker en eieren, tot de laagste, gemiddelde of hoogste gebruikers van de groep behoorden (zie tabel 14).

Van eerstgenoemde groep valt meer dan de helft onder de laagste gebruikers van calorieën. Dit is niet het geval bij de groep die na 1960 afwijkingen kreeg. In deze groep komen voor het merendeel middelmatige en hoge eiwitgebruikers voor. Overigens zijn er geen op de voorgrond tredende verschillen waar te nemen.

3.5.2. Voeding in 1960 van degenen die daarna hart- en vaatafwijkingen kregen

Van de personen, die na het eerste voedingsonderzoek in 1960 (en vóór het onderzoek in 1967) angina pectoris en/of myocardinfarct dan wel claudicatio kregen en die geen dieet hadden, werd het gemiddeld gebruik van calorieën, vet, eiwit en suiker in 1960 berekend (zie tabel 15).

Voor deze berekeningen — en wat nu in deze alinea volgt geldt ook voor de tabellen 16 en 18 — zou op fysiologische gronden rekening moeten worden gehouden met verschillen tussen de groepen onderling in gemiddelde lengte, gemiddeld gewicht en gemiddelde huidplooidiktesom en leeftijd. Dit kan per groep gebeuren met behulp van een regressievergelijking, gebaseerd op de waarnemingen van de desbetreffende groep (per groep wegens de mogelijkheid van verschillende voedingspatronen bij de diverse groepen). Aangezien dit derde interimrapport slechts een momentopname is, is zulks achterwege gelaten. Wel is voor wat betreft de mannen uit groep 4 van tabel 15 gebleken, dat bij toepassing van een multiële regressieberekening voor calorieën (1965) op gewicht, lengte en huidplooidikten de correcties voor calorieën van weinig praktische betekenis zijn; de multiële correctie-coëfficiënt was slechts $R = 0.25$. Voor het eerste rapport, dat na het voor 1970 voorziene derde voedingsonderzoek zal verschijnen, zullen de correcties wel worden uitgevoerd.

Uit een aantal variantie-analyses met betrekking tot de gegevens van tabel 15 blijkt dat er significante verschillen tussen de 5 groepen zijn t.a.v. het gemiddeld gebruik van plantaardig eiwit, vet, koolhydraten, suiker en de calorische waarde van de voeding, maar niet ten aanzien van het gemiddeld gebruik van dierlijk eiwit en van de gemiddelde lichaamslengte en het gemiddelde lichaamsgewicht. Vervolgens zijn de gemiddelde voedingsgegevens van de groep personen die na het onderzoek in 1960 een hartafwijking kregen en van de groep die na dit onderzoek claudicatio kregen, doch die geen van allen een dieet volgden, tezamen getoetst ten opzichte van de groep personen die bij het onderzoek in 1960 geen hart- en vaatafwijkingen hadden en deze ook daarna niet gekregen hebben en in 1960 geen dieet volgden (zie tabel 15 onderaan).

Voor geen der getoetste factoren (plantaardig eiwit, dierlijk eiwit, vet, koolhydraten, calorieën, suiker, lengte en gewicht) waren de verschillen significant.

3.5.3. Verschillen tussen de in 1960 en 1965 opgenomen voeding van diverse groepen met en zonder hart- en vaatafwijkingen

Voorts werden van 755 mannen frequentie-verdelingen opgesteld van de verschillen tussen de in 1960 en 1965 opgenomen calorieën en enige voedingsexponenten.

De mannen werden volgens bepaalde kenmerken verdeeld in onderstaande 8 groepen die uiteraard heterogeen van samenstelling zijn:

1. personen die vóór 1960 hart- en/of vaatafwijkingen hadden.
2. personen die hartafwijkingen kregen tussen 1960 en 1965 en niet behoorden tot groep 1.
3. personen die claudicatio kregen tussen 1960 en 1965 en niet behoorden tot groep 1 of 2.
4. personen die in 1960 wel, in 1965 geen dieet volgden en niet behoren tot groep 1, 2 of 3.
5. personen die in 1960 en in 1965 een dieet volgden en niet behoren tot groep 1, 2 of 3.
6. personen die in 1960 geen, in 1965 wel een dieet volgden en niet behoren tot groep 1, 2 of 3.
7. personen zonder dieet en niet behorend tot groep 1, 2 of 3 en die na het onderzoek in 1965 geen hart- en/of vaatziekte kregen.
8. personen zonder dieet en niet behorend tot groep 1, 2 of 3 en die na het onderzoek in 1965 tot en met het onderzoek in 1967 wel een hart- en/of vaatafwijking kregen.

Zie tabel 16.

Bij de berekening van de calorische waarde van de voeding is het gebruik van alcoholische en frisdranken buiten beschouwing gelaten omdat de gegevens hier over 1960 onbetrouwbaar zijn. In tabel 17 is voor elk van de beschouwde groepen personen het gemiddelde van calorieën uit alcoholische frisdranken in 1965 vermeld.

Het verschil tussen de voeding in 1960 en die van 1965 van de personen vallend onder groep 7, dus degenen, die bij geen der onderzoeken hart- en/of vaatafwijkingen of een dieet hadden, is gering wat betreft eiwit, vet en suiker. De hoeveelheid koolhydraten (aardappelen en brood?) en de calorische waarde van de voeding zijn enigszins gedaald. De calorische waarde en het gehalte ervan aan vet en koolhydraten van de voeding dergenen, die tussen 1960 en 1965 hart- en vaatafwijkingen kregen (groepen 2 en 3) daalden aanzienlijk, hetgeen mogelijk samenhangt met de medische begeleiding. Van degenen, die deze afwijking reeds in 1960 hadden, daalde in hoofdzaak het suikergebruik. Van hen die na 1965 hart- en/of vaatafwijkingen kregen, daalden de calorische waarde en het suiker- en koolhydraatgehalte van de voeding tussen 1960 en 1965. Bij de statistische toetsing van de verschillen tussen de gemiddelden van de 8 groepen blijkt dat de verschillen tussen de gemiddelde opnemingen van:

calorieën	zeer significant zijn	($P = 0.0001$),
suiker	niet significant zijn	($P = 0.13$),
vet	zeer significant zijn	($P < 0.0001$),
koolhydraten	niet significant zijn	($P = 0.12$),
eiwit	significant zijn	($P < 0.01$).

Deze toetsen zijn uitgevoerd om een eerste statistische oriëntering te verkrijgen.

Tabel 16. Verband tussen de verschillen in de voeding in 1965 en 1960 en hart- en vaatziekten t/m het onderzoek 1967

			(....) = standaardafwijkingen				
			+	=	toeneming		
			-	=	afneming		
Omschrijving	Aantal	kcal	Suiker	Vet	Koolhydraten	Eiwit	
1. Personen die vóór het 1960-onderzoek hart- en/of vaatafwijkingen hadden	15	— 18 (547)	— 23 (33)	+ 2 (38)	— 22 (67)	+ 6 (18)	
2. Personen die tussen de onderzoeken van 1960 en 1965 een hartafwijking kregen en niet behooren tot groep 1	32	— 583 (694)	— 16 (41)	— 33 (49)	— 56 (89)	— 16 (20)	
3. Personen die tussen de onderzoeken van 1960 en 1965 claudicatio kregen en niet behooren tot groep 1 of 2	10	— 383 (453)	— 0.5 (34)	— 26 (41)	— 25 (63)	— 12 (12)	
4. Personen die in 1960 wel, in 1965 geen dieet volgden en niet behooren tot groep 1, 2, 3	40	+ 186 (688)	— 12 (36)	+ 20 (43)	+ 1.5 (88)	— 0.1 (18)	
5. Personen die in 1960 en in 1965 een dieet volgden en niet behooren tot groep 1, 2, 3	18	+ 2.4 (416)	— 3 (37)	+ 8 (39)	— 15 (58)	— 2 (17)	
6. Personen die in 1960 geen, in 1965 wel een dieet volgden en niet behooren tot groep 1, 2, 3	46	— 206 (829)	— 17 (73)	— 11 (42)	— 25 (122)	— 2 (29)	
7. Personen zonder dieet en niet behorende tot groep 1, 2 of 3 en die na het 1965-onderzoek geen hart- en/of vaatafwijkingen kregen	580	— 76 (647)	— 5 (38)	+ 3 (42)	— 22 (82)	— 4 (20)	
8. Personen zonder dieet en niet behorende tot groep 1, 2 of 3 en die na het 1965-onderzoek wel hart- en/of vaatafwijkingen kregen	14	— 192 (453)	— 23 (33)	+ 6 (40)	— 5 (52)	— 4 (17)	
Totaal	755	— 95 (663)	— 7 (41)	+ 1 (43)	— 23 (84)	— 4 (20)	

Opmerkingen

1. Toetsing voor groep 8 of het gemiddelde verschil significant van nul verschilt:
col. P = 0.13; vet P = 0.60; eiwit P = 0.38; koolhydraten P = 0.001;
suiker (als zodanig gekocht) P = 0.02.
Toetsing voor groep 7 en 8 of er significante verschillen bestaan tussen de gemiddelden van deze twee groepen:
col. P = 0.50; vet P = 0.80; eiwit P = 0.94; koolhydraten P = 0.11;
suiker P = 0.08.
2. De colorische waarde van geconsumeerde alcoholische en frisdranken is buiten beschouwing gelaten.
3. Voor de beoordeling van deze tabel moeten de in het rapport onder 3, 5.2 genoemde opmerkingen in aanmerking worden genomen.

In het bijzonder is nu van belang in hoeverre de verschillen van groep 8 ongelijk aan 0 zijn.

Het bleek dat voor deze groep het gemiddeld gebruik van suiker en ook het totale

Tabel 17. Gemiddeld gebruik van calorieën uit alcohol en limonade e.d. in 1965

Omschrijving van de groep	Aantal	kcal uit alcohol	kcal uit limonade e.d.
1. Personen, die voor het 1960-onderzoek hart- en/of vaatafwijkingen hadden ..	15	25	7
2. Personen, die tussen de onderzoeken van 1960 en 1965 een hartafwijking kregen en niet behoren tot groep 1 ..	32	40	7
3. Personen, die tussen de onderzoeken van 1960 en 1965 claudicatio kregen en niet behoren tot groep 1 of 2	10	108	10
4. Personen, die in 1960 wel, in 1965 geen dieet volgden en niet behoren tot groep 1, 2 of 3	40	72	12
5. Personen, die in 1960 en in 1965 een dieet volgden en niet behoren tot groep 1, 2, 3	18	19	34
6. Personen, die in 1960 geen, in 1965 wel een dieet volgden en niet behoren tot groep 1, 2 of 3	46	63	15
7. Personen, zonder dieet en niet behorende tot groep 1, 2 of 3 en die na het 1965-onderzoek geen hart- en/of vaatafwijkingen kregen	580	58	11
8. Personen, zonder dieet en niet behorende tot groep 1, 2 of 3 en die na het 1965-onderzoek wel hart- en/of vaatafwijkingen kregen	14	65	8
Totaal	755	57	12

koolhydraatgebruik significant gedaald was tussen 1960 en 1965 (respectievelijk $p = 0.02$ en $p = 0.001$). Ten aanzien van het gebruik van elk der voedingsstoffen waren er geen significante verschillen tussen 1965 en 1960.

Vervolgens zijn de groepen 7 en 8 met elkaar vergeleken. Tussen de groepen waren er voor geen der voedingsstoffen, voor calorieën noch voor suiker, verschillen wat betreft de gemiddelde verschillen van elk van de factoren.

3.6. Voeding en lichamelijke activiteit

Van de gegevens, die verkregen werden bij het onderzoek in 1965 van de Afdeling Arbeidsfysiologie en Bedrijfsgeneeskunde van het NIPG-TNO en het organisatiebureau van de heer Van der Sluys betreffende de lichamelijke activiteit van de mannen in Zutphen (1, 3), is nagegaan of er verband bestond tussen de huidplooidikten (de graad van vetzucht) en de verhouding tussen de zgn. lichamelijke activiteitscalorieën en de voedingscalorieën. Een verband werd niet gevonden. Zie hierover verder onder 4.6.

3.7. Voeding, serumcholesterol, hart- en vaatafwijkingen, lichamelijke activiteit

Bij een subgroep van 48 personen, die om praktische redenen tot dit aantal beperkt moest blijven, werd een uitvoerig lipidenonderzoek verricht. De groep werd als volgt samengesteld:

I. 12 personen met hoge cholesterolspiegels van het bloed en met cardiovasculaire complicaties.

II. 12 personen met hoge cholesterolspiegels van het bloed en geen cardiovasculaire complicaties.

III. 12 personen met lage cholesterolspiegels van het bloed en met cardiovasculaire complicaties.

IV. 12 personen met lage cholesterolspiegels van het bloed en zonder cardiovasculaire complicaties.

Vergeleken werden de voeding (1960 en 1965: calorieën, eiwit, vet, suiker), de lichamelijke activiteit, de huidplooidikte (tabel 18), het serumcholesterolgehalte, de

Tabel 18. Nutrition, cholesterol level, cardiovascular disease and physical activity

Group of donors (males)	I		II		III		IV	
	Cholesterol level high Cardiovasc. dis.	1965	Cholesterol level high No cardiovasc. dis.	1965	Cholesterol level low Cardiovasc. dis.	1965	Cholesterol level low No cardiovasc. dis.	1965
Year	1960	1965	1960	1965	1960	1965	1960	1965
Number of men ..		12		9		9		12
Calories (mean) ..	2481	2370 (2400)	2627	2413 (2650)	2814	2584 (2608)	3263	3165 (3206)
Protein (grammes)								
veget. (mean)	32	30	32	32	36	31	41	36
animal (mean) ..	50	47	51	47	49	46	54	56
Fat (grammes)								
from dairy prod. (mean)	77	63	86	67	84	74	90	91
Total fat (mean) ..	109	107	135	112	128	119	154	147
Carbohydrates (grammes)								
sugar (mean)	81	81	68	60	94	82	95	127
Total carbohydrates (mean)	298	276	265	272	326	301	370	368
Number of men ..		12		12		9		12
Physical activity cal. (mean)		2416		2714		2532		2594
Skinfolds (mean) (mm) arm + sub- scapular	25	28	26	26	23	27	20	22
Pulse rate (mean)								
at rest		73 (12)		73 (12)		75 (9)		64 (12)
2 min. p.e.		99 (9)		86 (12)		80 (9)		74 (12)

Parenthetically the total number of calories inclusive those from consumed alcohol are given.

*) Number of men in parentheses.

Remark

For the evaluation of this table the remarks in the report under 3. 5. 2 should be taken into account.

serumlipiden (totale lipiden, triglyceriden, fosfolipiden) — zie tabel 19 — en de samenstelling van de fosfolipiden (tabel 20).

Tabel 19. Samenstelling van de serum-lipiden

Groep *)	I	II	III	IV
Aantal proefpersonen	12	12	12	12
Leeftijd in 1964	53-61	51-61	53-61	54-62
Cholesterolspiegel	verhoogd	verhoogd	„laag“	„laag“
Atherosclerotische complicaties	ja	neen	ja	neen
Totaal lipiden in mg/100 ml	1004	1018	729	631
Cholesterolspiegel in mg/100 ml	331	317	229	194
Vrij cholesterol in mg per 100 mg				
totaal lipiden	8.5	8.5	8	8
Cholesteroesters	38	38	39	38
Totaal cholesterol	31	31	31	31
Triglyceriden	29	19	17	15
Fosfolipiden	32	33	34	37
Vrije vetzuren	1.5	1.5	2	2

De standaardafwijkingen in de waarden van totaal lipiden, vrij, veresterd en totaal cholesterol, en fosfolipiden zijn van de orde van grootte van 10 pct., die van de triglyceriden en vrije vetzuren oplopend tot 30 pct.

*) De groepen van tabel 18.

Tabel 20. Samenstelling van de fosfolipiden

Groep *)	I	II	III	IV
Lecithinen	57.5	62	61.5	68
Lyso-Lecithinen	4.5	4.5	4.5	3
Sfingomyelinen	23	21	22	17
Cerebrosiden	3	3.5	3.5	3
Kefalinen	3	2.5	2.5	1.5
Lyso-kefalinen	1.5	2	1.5	2
Plasmalogenen	2.5	2	2	2.5
Fosfatidezuur	1	1	1	0.5
Andere fosfatiden ..	1.5	1.5	1	2.5

In de kefalinefractie werden fosfatidylethanolamine, fosfatidylserine en fosfatidylinositol geïdentificeerd; in de lyso-kefalinefractie lyso-fosfatidylethanolamine en lyso-fosfatidylserine; de waarden voor de plasmalogenen zijn de som van die der fosfatidolcholine en fosfatidoethanolaminen.

*) De groepen van tabel 18.

Opvallend is dat de groep met lage serumcholesterolwaarden zonder atherosclerotische complicaties (groep IV) significant meer calorieën, eiwit, vet, koolhydraten en suiker consumeerde dan de drie andere groepen, terwijl de huidploidikte bij groep vier significant dunner was en de lichamelijke activiteit der vier groepen geen significant verschil toonde.

Het triglyceridgehalte van het plasma bleek geen beter criterium voor het ontstaan der complicaties te zijn dan het serumcholesterolgehalte. Het lijkt dat de fosfolipiden- en lecithinepercentages meer selectief zijn.

Een overeenkomstig onderzoek bij veel grotere groepen mannen is nodien verricht. Voorzover de resultaten thans bekend zijn, bevestigen zij bovengaangeven conclusies.

3.8. Samenvatting van het voedingsgedeelte

- a. De deelname van de mannen in Zutphen aan het voedingsonderzoek dat in de jaren 1960 t/m 1965 heeft plaatsgevonden, is bevredigend geweest.
- b. Een aantal van de wijzigingen, die zich van 1960-1967 in het gemiddelde Nederlandse voedingspatroon voordeden, was eveneens waarneembaar in het menupatroon van de onderzochte groep.
- c. De leeftijden van de mannen had enige invloed op de voeding. De 50- tot 60-jarigen hadden gemiddeld een wat soberder voeding dan de 40- tot 50-jarigen.
- d. Het serumcholesterol van de totale groep bleek in 1960 positief gecorreleerd te zijn met het lichaamsgewicht per cm lengte; dit werd echter niet in 1965 gevonden. Zowel in 1960 als in 1965 was het negatief gecorreleerd met het percentage calorieën, geleverd door koolhydraten en met de totale hoeveelheid calorieën. Geen verband werd gevonden tussen het serumcholesterol en de hoeveelheid vet, noch tussen het serumcholesterol en het gehalte van het vet aan meervoudig onverzadigde vetzuren.
- e. Van de personen die vóór 1960 hart- en vaatafwijkingen hadden, valt meer dan de helft onder de gebruikers van de minste calorieën, hetgeen met de medische behandeling kan samenhangen. Dit is niet het geval met degenen die na 1960 hart- en vaatafwijkingen kregen.
- f. Geen significant verschil werd gevonden tussen de voeding in 1960 van degenen die na 1960 geen hart- en/of vaatafwijkingen hadden en degenen die deze na 1960 kregen.
- g. Van hen die na 1965 hart- en/of vaatafwijkingen kregen, daalde de calorische waarde en het suiker- en koolhydratengehalte van de voeding tussen 1960 en 1965.
- h. Van een groep personen met lage serumcholesterolwaarden en zonder cardiovasculaire afwijkingen bleken de gemiddelden voor het gebruik van koolhydraten en voor de calorische waarde van de voeding significant te verschillen met de overeenkomstige gemiddelden van drie andere groepen personen met hoge serumcholesterolspiegels en/of cardiovasculaire complicaties; de waarden lagen voor eerstgenoemde groep hoger. De gemiddelde huidplooidikte was lager.

i. Algemeen

Om de betekenis van de voeding voor het ontstaan van atherosclerotische complicaties na te gaan is het van belang te weten of de voeding en de fysische conditie van degenen die deze complicaties kregen, tevoren verschilden van die der mannen die geen complicaties kregen. Daarom zij er op gewezen dat in 1960 geen significant verschil werd gevonden noch wat betreft de calorische

waarde noch aangaande de consumptie van eiwit, vet, koolhydraten en suiker. Er was ook geen significant verschil in het gewicht en de lengte. Eveneens in 1965 verschilden de voeding van degenen die na 1965 wel en degenen die na 1965 geen atherosclerotische complicaties kregen, niet wat betreft de consumptie van eiwit, vet, koolhydraten, suiker en de calorische waarden. Bij drie verschillende onderzoeken werd een negatieve correlatie gevonden tussen het calorieëngebruik en het serumcholesterolgehalte.

4. Het klinisch onderzoek

4.1. Het bloedserum

4.1.1. Cholesterolgehalte

Overeenkomstig de bevindingen van vele vroegere onderzoekers werd bij een vrij groot percentage lijdende aan myocardinfarct (37 %), angina pectoris (50 %) en claudicatio intermittens, een serumcholesterolgehalte gevonden dat lager was dan 250 mg% (4, 5), maar bij onderzoek vóór het optreden van de complicaties bleken deze percentages veel hoger te zijn, respectievelijk 75, 76 en 80 (10). Al kwamen vaker myocardinfarcten voor bij degenen die een hoger serumcholesterolgehalte hadden, toch bleek er geen duidelijk verband te bestaan en bleek jaarlijks het serumcholesterolgehalte vóór het optreden van het infarct bij 25 % lager te zijn geweest dan 250 mg% (8). Van allen, die na 1960 een atherosclerotische complicatie kregen, bleek bij 22 % het serumcholesterolgehalte in de voorafgaande jaren steeds minder dan 237 mg% te bedragen of ten hoogste eenmaal hoger.

4.1.2. Genetische invloed op het cholesterolgehalte

Daar zich onder de onderzochte mannen 44 paren broers, 22 paren neven en 15 paren achterneven bevonden, is een onderzoek ingesteld naar de genetische invloed op het serumcholesterolgehalte. Een uitvoerig statistisch onderzoek van de Afdeling Bewerking Waarnemingsuitkomsten TNO toonde inderdaad aan dat deze genetische invloed waarschijnlijk bestaat (9).

De gemeten serumcholesterolwaarden bij broers in de jaren 1960 t/m 1965 bleken per jaar gemiddeld significant een kleiner verschil te hebben dan die van twee willekeurig uit de totale groep van broers gekozen personen. Dit bleek niet het geval te zijn bij achterneven, terwijl het resultaat bij echte neven niet duidelijk kon worden geïnterpreteerd.

Verder werd het volgende gevonden:

a. Er bleken tussen broers geen bijzondere overeenkomsten te zijn wat betreft de leeftijd, de huidplooidikte, de lichamelijke activiteit en de genuttigde hoeveelheden calorieën uit vet en suiker ten opzichte van willekeurig uit deze groep van broers gekozen personen.

b. Wat betreft de onderzochte voedingsstoffen vertoonden merkwaardigerwijs achterneven gemiddeld significant meer overeenkomst dan willekeurige personen uit deze groep van personen.

De gevonden overeenkomsten in serumcholesterolgehalte bij broers konden dus niet verklaard worden uit de onder a genoemde factoren.

4.1.3. Triglyceridengehalte

Het bleek dat voor het optreden van complicaties het triglyceridengehalte geen betere indicator was dan het gehalte van het bloed aan cholesterol. De fosfolipiden- en lecithinepercentages leken meer selectief te zijn (25) in die zin dat een laag fosfolipidengehalte een betere indicator is. Dit onderzoek is op grotere schaal voortgezet; het resultaat lijkt de vorengenoemde bevindingen te bevestigen. Hierover zal binnenkort worden gepubliceerd.

Ook wanneer zowel het cholesterol- als het triglyceridengehalte hoog waren, traden gedurende acht jaren observatie niet zelden geen complicaties op (8).

4.1.4. Urinezuur

In 1967 is van alle mannen het urinezuurgehalte van het bloedserum bepaald. Er waren geen jichtlijders bij. Er bleek geen verschil van betekenis te bestaan tussen het urinezuurgehalte van de verschillende leeftijdsklassen (tabel 21). Het

Tabel 21. Serum-urinezuurgehalten

Serum-urinezuurgehalte gemeten in 1967					
Geboren	< 5 mg %	5-5.9 mg %	6-6.9 mg %	> 7 mg %	totaal
1900-1905	92 (52 %)	62 (35 %)	17 (10 %)	7 (4 %)	178 (100 %)
1906-1910	78 (44 %)	70 (39 %)	28 (16 %)	3 (2 %)	179 (100 %)
1911-1915	99 (50 %)	62 (31 %)	32 (16 %)	5 (3 %)	198 (100 %)
1916-1919	61 (41 %)	66 (45 %)	18 (12 %)	3 (2 %)	148 (100 %)
Totaal	330 (47 %)	260 (37 %)	95 (14 %)	18 (3 %)	703 (100 %)

77 mannen, die bij het 1967-onderzoek nog in leven waren, hebben hart- en/of vaatafwijkingen gehad.*)

Van 69 van deze mannen is het urinezuurgehalte bij het 1967-onderzoek gemeten.

Serum-urinezuurgehalte gemeten in 1967						
Afwijkingen	< 5 mg %	5-5.9 mg %	6-6.9 mg %	> 7 mg %	totaal	onbekend
Myocard infarct	13 (46 %)	9 (32 %)	5 (18 %)	1 (4 %)	28 (100 %)	3
Angina pectoris	8 (50 %)	5 (31 %)	3 (19 %)	-	16 (100 %)	2
Claudicatio inf.	8 (57 %)	3 (21 %)	2 (14 %)	1 (7 %)	14 (100 %)	1
M.i. + a.p.	-	-	-	2	2	-
M.i. + cl.	3	3	-	-	6	-
A.p. + cl.	1	1	-	-	2	2
M.i. + a.p. + cl. ..	1	-	-	-	1	-
Totaal	34 (49 %)	21 (30 %)	10 (14 %)	4 (6 %)	69 (100 %)	8

*) Volgens opgave van afwijkingen tot 1968-onderzoek.

serumurinezuurgehalte van de mannen met cardiovasculaire complicaties bleek niet te verschillen van dat der overige mannen.

4.2. Fonocardiografisch en elektrocardiografisch onderzoek

Een fonocardiografisch onderzoek bij de mannen met geruisen aan het hart en bij vergelijkbare mannen uit het onderzoek zonder geruisen als controlegroep,

heeft in 1965 plaatsgehad. Het is geschied omdat opvallend veel mannen geruisen boven de tweede rechter intercostale ruimte en/of boven de hartpunt hadden, zonder dat ze verder enige afwijking in de loop der jaren toonden. Dit bleek te berusten op aortasclerose. Het fonocardiogram van deze groep gaf een karakteristiek beeld te zien: een decrescendogeruis in de protomidsystole. Uitvoerig zijn bij deze mannen nagegaan eventuele correlaties met het klinische verloop, de serumcholesterolspiegel, de bloeddruk, het elektrocardiogram en het optreden van atherosclerotische complicaties. Er was alleen een positieve correlatie met de systolische bloeddruk en de polsdruk.

De resultaten, die interessante bijdragen leveren voor de diagnostiek en de prognose van de aorta-sclerose en het niet directe verband met atherosclerose, zijn gepubliceerd (27).

Van alle mannen zijn in 1960, 1965, 1966, 1967 en 1968 elektrocardiogrammen (twaalf afleidingen) opgenomen, in rust en — als er geen contra-indicaties waren — ook na inspanning.

In 1961, 1962, 1963 en 1964 is dit telkens bij ongeveer de helft van de mannen gebeurd, zodat dit in totaal bij 92 % der mannen zeven- tot achttien maal is geschied. In 1966 zijn ook de standaard-, de unipolaire en twee precordiale afleidingen gedurende inspanning geregistreerd met goed gefixeerde elektroden, zodat geen telemetrie noodzakelijk was. Dit was mogelijk, dank zij de hulp van het Medisch-Fysisch Instituut TNO (ir. J. KUIPER, drs. S. DE KNECHT en J. BOUTER). Dank zij deze grote aantallen elektrocardiogrammen konden de veranderingen, die in de loop der jaren bij iedere man eventueel optraden, worden bestudeerd. De resultaten van deze studie zijn eveneens inmiddels gepubliceerd (13, 25).

Opvallend was het grote aantal mannen dat herhaaldelijk na inspanning extrasystoles toonden en bij wie niet zelden zowel boezem- als kamer-extrasystoles aanwezig waren zonder andere afwijkingen. Meer dan de helft van de mannen die geleidingsstoornissen toonden (compleet rechter en linker bundeltakblok en verlengd PR interval) waren overigens gezond. Hierover zal nog worden gepubliceerd (11).

Van de 120 mannen met een zgn. ischemische ST-segment depressie kregen slechts 28 later een myocardinfarct of angina pectoris. Deze behoorden tot de oudere leeftijdsgroep, inhaleerden meer en hadden gemiddeld veel hogere cholesterol- en lagere fosfolipidengehalten in het serum dan degenen, die een ST-segment depressie hadden en geen complicaties kregen.

Mede op grond van de orthostatistische afwijkingen en de invloed van sympatholytica, blijkt dat de zgn. ischemische depressie van het ST-segment kan berusten op sympathiconie.

4.3. Beta-lipoproteïne-deficiëntie

Eén van de onderzochte mannen bleek een bijzonder laag serumcholesterolgehalte te hebben, dat veroorzaakt werd door beta-lipoproteïne-deficiëntie. Bij een uitvoerig onderzoek bleek o.a. dat de patiënt geen klachten had en geen gastro-

intestinale of neurologische afwijkingen toonde, omdat de deficiëntie niet sterk genoeg was (17, 18, 19).

4.4. De fundus oculi

Bij het onderzoek van de fundus oculi in 1960 bleken verschillende afwijkingen van de arteriolae, die gewoonlijk met hypertensie in verband worden gebracht, vaak voor te komen bij mannen, die een normale bloeddruk hadden (15, 16).

In 1963 is bij tweederde van de mannen wederom onderzoek van de fundus oculi verricht met opname van kleurenfoto's van de fundus. De resultaten van dit onderzoek zijn bewerkt door een oogarts en in de vorm van een dissertatie gepubliceerd (26).

De bevindingen van het eerste onderzoek konden worden bevestigd en aanzienlijk uitgebreid, o.a. door na te gaan eventuele correlaties met de bloeddruk in de jaren vóór en na het oogonderzoek, het serumcholesterolgehalte, en met opgetreden complicaties. Om de bevindingen betreffende de fundus te kunnen vergelijken, zijn in 1963 ook nog 165 jongens van 16-20 jaar, leerlingen van een lagere technische school in Zutphen, op dezelfde wijze algemeen onderzocht; in het bijzonder gold dit de fundus oculi.

4.5. Arcus corneae

Eveneens is aandacht besteed aan het vóórkomen van arcus corneae, waarbij bleek dat alleen bij de jongere leeftijdsklasse het serumcholesterolgehalte gemiddeld hoger was bij degene, die een beiderzijdse arcus toonden (10). Bij nader onderzoek viel óp het soms eenzijdig voorkomen van arcus corneae. Dit is aanleiding geweest om aan deze patiënten meer aandacht te besteden en heeft mede geleid tot een nadere studie van de pathogenese van arcus corneae, waarover een publikatie wordt voorbereid (Van BUCHEM en RAEMAKERS).

4.6. Koolhydratenstofwisseling

Aangezien de laatste jaren meer verband wordt gezocht tussen atherosclerose met de complicaties en de koolhydraatstofwisseling, is in 1968 van de mannen die 's morgens nuchter konden komen, het bloedsuikergehalte bepaald (methode Hagedorn Jensen). Na terzijdelegging van de bloedsuikerwaarden die niet betrouwbaar waren (o.a. door niet geheel nuchter zijn), bleven er 494 waarnemingen over.

Hiervan waren er 413 (84 %) $\leq$ 110 mg% en 81 (16 %) daarboven.

Verdeeld over de vier leeftijdsgroepen zijn de verschillen gering (tabel 22). Hier-

Tabel 22. Nuchter-bloedsuikergehalte

Geboren in	1900-1905	1906-1910	1911-1915	1916-1919
Totaal aantal	131	129	130	105
< 110 mg%	115 (88 %)	108 (84 %)	104 (81 %)	86 (82 %)
> 110 mg%	16 (12 %)	21 (16 %)	25 (19 %)	19 (18 %)
+ glucosuria	4	1	3	1

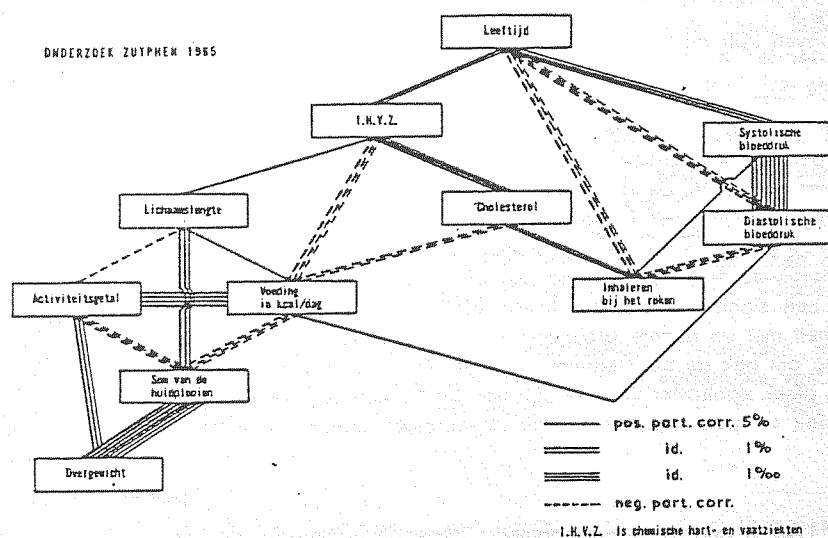
bij kwam dus niet tot uiting de toenemende verminderde koolhydraattolerantie met het stijgen van de leeftijd. Voor de 44 mannen met atherosclerotische complicaties, bij wie het bloedsuikergehalte was bepaald, waren deze getallen: 29 (66 %) $\leq$ 110 mg% en 15 (34 %) daarboven.

Dit percentage hogere bloedsuikerwaarden is hoger dan bij de overige onderzochte mannen, voor wie het nl. 15 % bedroeg. Daarbij moet nog in aanmerking worden genomen dat drie andere mannen met complicaties diabetes hadden en niet voor het onderzoek konden komen.

Van de 17 patiënten met diabetes mellitus die bij de gehele groep behoorden, hadden er vier een myocordinfarct, één angina pectoris en één claudicatio intermittens.

4.7. Lichamelijke activiteit

In aansluiting op wat onder 3.6 is medegedeeld kan worden vermeld dat er een positieve noch een negatieve correlatie met het serumcholesterolgehalte bleek te bestaan. Er was een sterk positieve correlatie met de voeding (zie fig. 1) en een sterke negatieve met de som van de huidplooien, opgenomen boven de triiceps en subscapulaire.



Figuur 1

Met een multi-pele regressie-analyse is nagegaan het verschil tussen enerzijds de voedingscalorieën en de calorieën van de netto-arbeid anderzijds, de lengte, het gewicht en de huidplooidikte ($V - NA = 521.96 - 0.42 \text{ leeftijd} + 2.05 \text{ lengte} - 2.05 \text{ gewicht} - 0.77 \text{ huidplooidikte}$). Het resultaat viel tegen, de multi-pele correlatiecoëfficiënt was slechts 0.33. De bijdrage van de huidplooidikte was

nog juist niet significant, de bijdrage van de leeftijd was verre van significant. Lengte en gewicht gaven een zeer significante bijdrage.

Deze bevindingen zijn zeer zeker belangwekkend, maar moeilijk te verklaren (1, 2, 3.).

4.8. Vitale capaciteit en expiratoire één-seconde-waarde

In 1965 zijn van de mannen zoveel mogelijk de vitale capaciteit en de expiratoire één-seconde-waarde bepaald (Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde TNO: mej. B. D. A. KLUVER). Deze laatste bleek negatief gecorreleerd met de leeftijd, de lengte en inhaleren en positief met overwicht.

Deze gegevens zullen nog in groter verband worden bewerkt.

4.9. Correlatie-onderzoek in groter verband

Er zal nog worden nagegaan, in hoeverre er correlatie in groter verband bestaat. Hierbij wordt uitgegaan van vijf groepen mannen, ingedeeld op grond van het gemiddelde serumcholesterolgehalte van de eerste zeven jaar, nl:

- a. ≥ 300 mg%
- b. < 200 mg%
- c. $200 - 237$ mg%
- d. stijgend tot boven 300 mg%
- e. de overigen.

Daarbij zal worden onderzocht of er correlaties bestaan tussen de serumcholesterolspiegel en het optreden van atherosclerotische complicaties, de huidploidikte, lengte en gewicht, de lichamelijke activiteit, het serumtriglyceriden-, fosfolipiden- en urinezuurgehalte, de vitale capaciteit, de expiratoire één-seconde-waarde, het verbruik van eiwit, vet, koolhydraten en speciaal dat van suiker.

Bij een onderzoek op kleinere schaal was gebleken dat de categorie mannen met lage serumcholesterolwaarden, een voeding met de hoogste calorische waarde hadden en toch een significant kleinere huidploidikte hadden, ofschoon de lichamelijke activiteit met de andere groepen niet significant verschilde.

Dit was aanleiding om ook de polsfrequentie na rust en na inspanning te vergelijken (9). Deze bleek significant lager te zijn dan bij de andere groepen. Om deze reden zal ook de polsfrequentie bij dit uitgebreider onderzoek worden betrokken.

4.10. Roken

In 1960, 1965 en 1968 is een uitvoerige anamnese opgenomen betreffende het roken. De statistische bewerking van de verzamelde gegevens bracht geen correlatie naar voren tussen roken en het serumcholesterolgehalte. Wel bleek er een positieve partiële correlatie met inhaleren te bestaan (zie de figuur) (9).

4.11. Samenvatting van het klinisch onderzoek

Bij verhoogd serumcholesterol- en/of triglyceridengehalte komen vaker myocardinfarcten voor, doch zij zijn ook niet zelden opgetreden bij mannen die in de voorafgaande jaren een serumcholesterolgehalte hadden beneden 237 mg%

(4.1.1.).

Gebleken is dat waarschijnlijk een genetische invloed op het serumcholesterolgehalte bestaat.

Het serumurinezuurgehalte van de mannen met cardiovasculaire complicaties verschilde niet van dat der overige mannen.

Een uitvoerig vervolgonderzoek over aortasclerose is verricht, waarbij o.a. werd vastgesteld dat hierbij een karakteristiek fonocardiogram voorkomt, nl. een asymmetrisch protomidsystolisch decrescendogeruis. De prognose bleek gunstig te zijn.

Bij het elektrocardiografisch vervolgonderzoek werden vaak extrasystolen, vooral na inspanning, en niet zelden compleet linker en rechter bundeltakblok gevonden zonder klachten en zonder andere afwijkingen.

Zgn. chemische ST-depressies bleken vaak voor te komen zonder klachten en zonder andere afwijkingen en deels te berusten op sympathicotonie.

De fundus oculi werd meermalen onderzocht door oogartsen. Een uitvoerig onderzoek werd ingesteld o.a. naar samenhang van gevonden afwijkingen met de bloeddruk, het serumcholesterolgehalte en opgetreden complicaties. Verschillende afwijkingen van de fundus arteriolae die gewoonlijk met hypertensie in verband worden gebracht, werden gevonden zonder hypertensie, doch bleken samen te hangen met de leeftijd. Bij beiderzijdse arcus cornea is het serumcholesterolgehalte gemiddeld hoger bij de jongere „leeftijdsklasse“. Dit geldt niet voor eenzijdige arcus corneae.

Bij uitvoerig onderzoek van de lichamelijke activiteit bleek o.a. dat deze niet gecorreleerd was met het serumcholesterolgehalte. Er was een sterk positieve correlatie met de voeding en een sterk negatieve met de huidploidikte.

Tussen het serumcholesterolgehalte en roken werd geen correlatie gevonden, maar wel een positieve correlatie met inhaleren. Een van de mannen had een zeer laag serumcholesterolgehalte hetgeen bleek te berusten op een β -lipoproteïnedeficiëntie.

Een uitvoerig onderzoek van de serumlipiden (triglyceriden, fosfolipiden, lecithine) en de lipoproteïnen bij ruim 200 mannen en van de aggregatie van de trombocyten bij alle mannen is eveneens verricht. De resultaten zijn nog in bewerking.

5. Publikaties

Sinds het begin van het onderzoek is een aantal publikaties verschenen dat rechtstreeks op het onderzoek betrekking heeft of ermede in direct verband staat. Een overzicht van deze publikaties wordt als bijlage gegeven.

6. Slotopmerkingen

De in onderzoekingen betreffende de oorzaken van hart- en vaatziekten dikwijls naar voren komende zgn. stress-factor is niet in het onderzoek in Zutphen opgenomen, omdat geen mogelijkheid werd gezien dit aspect op wetenschappelijk verantwoorde wijze te benaderen.

Publikaties betreffende het epidemiologisch onderzoek „Voeding en hart- en vaatziekten, Zutphen 1960-1968

1. Bink, B.: Fysische activiteit bij beoefenaars van verschillende beroepen. Mens en ondern. 1966, 353.
2. Bink, B.: Calorieën-besteding bij beoefenaars van verschillende beroepen. Voeding 29 (1968), 124.
3. Bink, B., F. H. Bonjer and H. van der Sluys: Assessment of the energy expenditure by indirect time and motion study. In: Physical activity in health and disease. Proceedings Beilostölen 1966. Edited by K. Evang and K. Lange Andersen. Universitets-forlaget, Oslo 1966, p. 207.
4. Buchem, F. S. P. van: Atherosclerose en voeding. Ned. T. Geneesk. 106 (1962), 2209.
5. Buchem, F. S. P. van: Atherosclerosis and nutrition. Nutr. et Dieta 4 (1962), 122.
6. Buchem, F. S. P. van: Hypertensie, etiologie en diagnose. Ned. T. Geneesk. 107 (1963), 1837.
7. Buchem, F. S. P. van: Hypertension, etiology and diagnosis. Indian Heart J. 15 (1963), 244.
8. Buchem, F. S. P. van: Serum lipids, nutrition and atherosclerotic complications in man. Acta med. scand. 181 (1967), 403.
9. Buchem, F. S. P. van: Pathogenesis of atherosclerotic complications in man. Arch. Kreisl.-Forsch. 54 (1967), 140.
- 9a. Buchem, F. S. P. van: The pathogenesis of atherosclerosis and atherosclerotic complications. Indian Heart J. in the press.
10. Buchem, F. S. P. van and E. F. Drion: Cardiovascular disease and serum cholesterol. Angiology 15 (1964), 424.
11. Buchem, F. S. P. van, E. F. Drion, M. Wigbout en E. B. Bosschieter: Het voorkomen en de betekenis van een depressie van het ST-segment in het electrocardiogram, een zevenjarige longitudinale studie. Ned. T. Geneesk. in druk.
12. Buchem, F. S. P. van, E. F. Drion, M. Wigbout and E. B. Bosschieter: Clinical significance of the ST-segment depression in the electrocardiogram. Arch. Kreisl.-Forsch. 60 (1969), 1.
13. Buchem, F. S. P. van, E. F. Drion, M. Wigbout, E. B. Bosschieter en J. Roemeling Frima: Het voorkomen en de betekenis van extra systolen en geleidingsstoornissen. Ned. T. Geneesk. in druk.
14. Buchem, F. S. P. van, E. F. Drion, M. Wigbout, E. B. Bosschieter and J. Roemeling Frima: Electrocardiographic disturbances in asymptomatic men in the course of seven years. Kon. Ned. Akad. Wetensch. Proc. series C 72, no. 1. 1969.
15. Buchem, F. S. P. van, J. W. M. Th. van den Heuvel-Aghina en J. E. A. van den Heuvel: Hypertensie en afwijkingen van de fundus oculi. Ned. T. Geneesk. 108 (1964), 1528.
16. Buchem, F. S. P. van, J. W. M. Th. van den Heuvel-Aghina and J. E. A. van den Heuvel: Hypertension and changes of the fundus oculi. Acta med. scand. 176 (1964), 539.
17. Buchem, F. S. P. van, G. Pol, J. de Gier, C. Pries en C. J. F. Böttcher: Congenitale alfa-2- en beta-lipoproteïne-deficiëntie. Ned. T. Geneesk. 110 (1966), 1416.
18. Buchem, F. S. P. van, G. Pol, J. de Gier, C. Pries and C. J. F. Böttcher: Congenital beta-lipoprotein deficiency. Amer. J. Med. 40 (1966).
19. Buchem, F. S. P. van, G. Pol, J. de Gier, C. Pries en C. J. F. Böttcher: Congenital beta-lipoprotein deficiency. Kon. Ned. Akad. Wetensch. Proc. series C. 69 (1966), no. 2.
- 19a. Buchem, F. S. P. van, G. G. Schermers and J. W. van den Berg: The clinical significance of aorta sclerosis. Amer. Heart J. in the press.
20. Hartog, C. den, K. Buzina, F. Fidanza, A. Keys and P. Roine: Dietary studies and epidemiology of heart diseases. Uitg. Stichting wetensch. voorlichting op voedingsgebied. Den Haag 1968.
21. Hartog, C. den, Th. F. S. M. van Schaik and L. M. Dalderup: Dietary surveys in connection with epidemiology of heart disease. Result with 900 men at Zutphen (Netherlands). Comparison of methods. Proc. 6th international congress on nutrition. Edinburgh, 9-15 August 1963. Uitg. E. & S. Livingstone Ltd. Edinburgh en London 1964, p. 620.
22. Hartog, C. den, Th. F. S. M. van Schaik and E. F. Drion: Methodology of dietary surveys associated with epidemiological research on the relationship between serum cholesterol and dietary fat. Nutr. et Dieta 6 (1964), 52.
23. Hartog, C. den, Th. F. S. M. van Schaik, L. M. Dalderup, E. F. Drion and T. Mulder: The diet of volunteers participating in a long term epidemiological field survey on coronary heart disease in Zutphen, the Netherlands. Voeding 26 (1965), 184.
24. Keys, A., C. Aravanis, H. W. Blackburn, F. S. P. van Buchem, R. Buzina, B. S. Djordjevic, A. S. Dontas, F. Fidanza, M. J. Korvonen, N. Kimura, D. Lekas, M. Monti, V. Puddu and H. L. Taylor: Epidemiological studies related to coronary heart disease, characteristics of men aged 40-59 in seven countries. Acta med. scand. suppl. 460, 1967.

25. Pries, C., J. A. van Melsen, H. A. Th. de Pagter en F. S. P. van Buchem: Bloedlipiden en atherosclerotische complicaties. Ned. T. Geneesk. 111 (1967), 1593.
26. Roemakers, C. L.; Afwijkingen in de fundus oculi bij mannen tussen 42 en 62 jaar in verband met leeftijd, bloeddruk, cardiovasculaire afwijkingen en serumcholesterolgehalte. Proefschrift, Nijmegen 1969.
27. Schermers, G. G.: Aortasclerose, bevindingen bij een bevolkingsonderzoek te Zutphen. Proefschrift, Groningen 1969.
28. Voedingsraad: Epidemiologisch onderzoek „Voeding en atherosclerose“, Zutphen, 1960—1961. Eerste interimrapport. Voeding 24 (1963), 644.
29. Voedingsraad: Epidemiologisch onderzoek „Voeding en atherosclerose“, Zutphen. Tweede interimrapport. Voeding 28 (1967), 344.

Summary

This third interim report summarizes the main results up to 1968, inclusive, of the long term epidemiological survey on nutrition and heart disease that started in Zutphen, the Netherlands, in 1960 and will be continued till the end of 1970 and perhaps longer.

Much of the material gathered and results obtained are placed at the disposal of Professor Ancel Keys of Minneapolis U.S.A., who coordinates with similar surveys going on in other countries.

The foregoing two interim reports covered the years 1960/1962 and 1960/1965. Professor F. S. P. van Buchem has final responsibility for the medical field work in Zutphen. Professor C. den Hartog and Dr. Th. F. S. M. van Schaik are responsible for the food and nutrition field work. The Zutphen survey is guided by a committee set up by the Netherlands Nutrition Council for the purpose.

The report presents the main results 1960—1968 in respect of the food and nutrition section as follows:

Details

- a. A number of the changes that took place from 1960 to 1967 in the average dietary pattern were also observed in that of the group examined.
- b. The age of the men examined had some effect on their diet. On average those in the 50 to 60 age group had a more austere diet than those in the 40 to 50 age group.
- c. The serum cholesterol of the entire group proved to have a positive correlation with the body weight per centimetre of height in 1960, but not in 1965. Both in 1960 and in 1965 it was found to have a negative correlation with the percentage of calories derived from carbohydrates and with the total number of calories. No connection was discovered between the serum cholesterol and the quantity of fat, or between the serum cholesterol and its poly-unsaturated fatty-acid content.
- d. More than half of the persons who had cardiac and vascular abnormalities before 1960 were among those who had the lowest caloric intake — a fact that may be connected with the medical treatment they were receiving. This is not true of those who developed cardiac and vascular abnormalities after 1960.
- e. No significant difference was found between the diets in 1960 of those who after 1960 had no cardiac and/or vascular abnormalities and those who developed such abnormalities after 1960.
- f. The caloric value and the sugar and carbohydrate content of the diet of those who developed cardiac or vascular abnormalities after 1965 had decreased between 1960 and 1965.
- g. The average carbohydrate consumption and caloric value of the diets of a group of persons with low serum cholesterol values and without cardiovascular abnormalities were compared with the corresponding averages of three other groups of persons with a high serumcholesterol level and/or cardiovascular complications, and found to be significantly higher. On average, the folds of the skin of the first-mentioned group were thinner.

General

To ascertain the effect of diet on the incidence of atherosclerotic complications it is important to know whether the diet and physical condition of the men who developed such complications had differed previously from those of the men who developed no complications. It should therefore be pointed out that in 1960 no significant difference was found as regards either caloric values or consumption of protein, fat, carbohydrates and sugar. Nor was there any significant difference in weight and height.

It was also found that the diets in 1965 of those who did and those who did not develop athero-

sclerotic complications after 1965 did not differ as regards consumption of protein, fat, carbohydrates and sugar and as regards caloric values.

In three separate inquiries a negative correlation was found between the amount of calories consumed and the serum cholesterol content.

In the medical part of the survey the following results are given:

Among patients whose serum cholesterol and triglyceride contents are high, myocardial infarctions are more common, but they have also occurred quite often in men who in the preceding years had had a serum cholesterol content below 237 mg %.

It seems likely that the serum cholesterol content is affected by genetic factors.

The serum uric-acid content of the men with cardiovascular complications did not differ from that of the others.

An extensive follow-up examination was carried out for sclerosis of the aorta and it was established inter alia that there is a phonocardiogram characteristic of persons with this disease, showing an asymmetrical protodiastolic decrescendo murmur. The prognosis proved to be favourable.

In the electrocardiographic follow-up examinations extrasystoles were often found, particularly after exertion, and not infrequently an intraventricular block, complete left bundle branch and complete right bundle branch block without complaints and without other abnormalities being encountered.

"Ischaemic" depression of the ST segment of the E.C.G. often occurred without complaints and without other abnormalities, and was found to be partly due to sympathicotonia.

The fundus oculi was several times examined by ophthalmologists. An extensive investigation was made into the connection between abnormalities found and the patient's blood pressure, serum cholesterol content, and complications that had arisen. Various abnormalities of the fundus arterioles, which are usually associated with hypertension, were found without hypertension but proved to be connected with the patient's age.

In patients with an arcus corneae on both sides the serum cholesterol content is higher, on average, in the lower agegroup. This is not the case when there is an arcus corneae on one side only.

Thorough investigation of physical activity revealed that this had no correlation with the serum cholesterol content.

There was a marked, positive correlation with diet but none with the thickness of the folds of the skin.

No correlation was found between the serum cholesterol content and smoking, but a positive correlation was found with inhaling. One of the men examined had a very low serum cholesterol content, which was found to be due to a β -lipoprotein deficiency.

A detailed examination was likewise made of the serum lipides (triglycerides, phosphatides, lecithin) and lipoproteins in at least 200 men, and of the aggregation of the thrombocytes in all the men examined. The results are still being prepared.

A translation into English of the third interim report in full is in course of preparation. Those interested are requested to apply to the Netherlands Nutrition Council, Eerste van den Boschstraat 4, The Hague, the Netherlands, for a copy to be sent free of charge in due course.

Publicaties over het Zutphen Onderzoek
(chronologische volgorde)

1. Buchem, F.S.P. van
Atherosclerose en voeding
Ned. Tijdschr. Geneesk. 106 (1962) 2209
2. Buchem, F.S.P. van
Atherosclerosis and nutrition
Nutr. Diet. 4 (1962) 122
3. Voedingsraad
Epidemiologisch onderzoek "Voeding en Atherosclerose",
Zutphen 1960-1961. Eerste interim rapport
Voeding 24 (1963) 644
4. Buchem, F.S.P. van
Hypertensie, etiologie en diagnose.
Ned. Tijdschr. Geneesk. 107 (1963) 1837
5. Buchem, F.S.P. van
Hypertension, etiology and diagnosis
Ind. Heart J. 15 (1963) 244
6. Buchem, F.S.P. van, J.W.M.T. van den Heuvel-Aghina en J.E.A. van den Heuvel
Hypertensie en afwijkingen van de fundus oculi.
Ned. Tijdschr. Geneesk. 108 (1964) 1528
7. Buchem, F.S.P. van, J.W.M.T. van den Heuvel-Aghina en J.E.A. van den Heuvel
Hypertension and changes of the fundus oculi.
Acta Med. Scand. 176 (1964) 539
8. Buchem, F.S.P. van en E.F. Drion
Cardiovascular disease and serum cholesterol.
Angiology 15 (1964) 424

9. Hartog, C. den, Th. F.S.M. van Schaik en L.M. Dalderup
Dietary surveys in connection with epidemiology of heart disease.
Results with 900 men at Zutphen (Netherlands) Comparison of
methods. Proceedings 6th International Congress on Nutrition,
Edinburgh, 9-15 August 1963.
E & S Livingstone Ltd., Edinburgh and London, 1964, p. 620
10. Hartog, C. den, Th. F.S.M. van Schaik en E.F. Drion
Methodology of dietary surveys associated with epidemiological
research on the relationship between serum cholesterol and dietary
fat.
Nutr. Diet. 6 (1964) 52
11. Hartog, C. den, Th. F.S.M. van Schaik, L.M. Dalderup, E.F. Drion en
T. Mulder
The diet of volunteers participating in a long-term epidemiological
field survey on coronary heart disease in Zutphen, The Netherlands.
Voeding 26 (1965) 184
12. Bink, B
Fysische activiteit bij beroepenaars van verschillende beroepen
Mens en Onderneming, 1966, 353
13. Bink, B., F.H. Bonjer en H. van der Sluys
Assessment of the energy expenditure by indirect time and motion
study.
In: Physical activity in health and disease, Proc. Beikostölen
(Norway), Symposium 1966. K. Evang and K. Lange Andersen (Eds),
Oslo, Universitetsforlaget 1966, 207
14. Buchem, F.S.P. van, G. Pol, J. de Gier, C. Pries en C.J.F. Böttcher
Congenitale alpha -2- en beta-lipoproteïne-deficiëntie.
Ned. Tijdschr. Geneesk. 110 (1966) 1416
15. Buchem, F.S.P. van, G. Pol, J. de Gier, C. Pries en C.J.F. Böttcher
Congenital lipoprotein deficiency.
Am. J. Med. 40 (1966) 794

16. Buchem, F.S.P. van, G. Pol, J. de Gier, C. Pries en C.J.F. Böttcher
Congenital beta-lipoprotein deficiency.
Kon. Nederl. Acad. Wetensch., Proc. Ser. C, 69 (1966) No. 2
17. Voedingsraad
Epidemiologisch onderzoek "Voeding en atherosclerose"
in Zutphen, Tweede interim rapport.
Voeding 28 (1967) 344
18. Pries, C., J.A. van Melsen, H.A.T. de Pagter en F.S.P. van Buchem
Bleedlipiden en atherosclerotische complicaties.
Ned. Tijdschr. Geneesk. 111 (1967) 1593
19. Keys, A., C. Aravanis, H.W. Blackburn, F.S.P. van Buchem, R. Buzina,
B.S. Djordjevic, A.S. Dontas, F. Fidanza, M.J. Karvonen, N. Kimura,
D. Lekos, M. Monti, V. Puddu en B.L. Taylor
Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics
of men aged 40-59 in seven countries.
Acta Med. Scand., Suppl. 460, 1967.
20. Buchem, F.S.P. van, en L.M. Dalderup
The town of Zutphen, The Netherlands
In: Epidemiological studies related to coronary heart disease:
characteristics of men aged 40-59 in seven countries.
Keys, A. et al. (Eds).
Acta Med. Scand. Suppl. 460 (1967) 191
21. Buchem, F.S.P. van
Serum lipids, nutrition and atherosclerotic complications in man.
Acta Med. Scand., 181 (1967) 403
22. Buchem, F.S.P. van
Pathogenesis of atherosclerotic complications in man.
Arch. Kreislauff. 54 (1967) 140
23. Bink, B
Calorieën-besteding bij beoefenaars van verschillende beroepen.
Voeding 29 (1968) 124

24. Hartog, C. den, R. Buzina, F. Fidanza, A. Keys en P. Roine
Dietary studies and epidemiology of heart diseases.
Stichting tot Wetenschappelijke Voorlichting op Voedingsgebied,
The Hague, Netherlands, 1968.
25. Buchem, F.S.P. van, E.F. Drion, M. Wigbout, E.B. Bosschieter
en J. Roemeling Frima
Het voorkomen en de betekenis van extrasystolen en geleidingsstoornis-
sen.
Ned. Tijdschr. Geneesk. 113 (1969) 281
26. Buchem, F.S.P. van, E.F. Drion, M. Wigbout en E.B. Bosschieter
Het voorkomen en de betekenis van een depressie van het ST-segment
in het electrocardiogram, een zevenjarige longitudinale studie.
Ned. Tijdschr. Geneesk. 113 (1969) 320
27. Raemakers, C.L.
Afwijking in de fundus oculi bij mannen tussen 42 en 62 jaar in
verband met leeftijd, bloeddruk, cardiovasculaire afwijkingen en
serumcholesterolgehalte.
Dissertatie, Nijmegen 1969.
28. Scherwers, G.G.
Aortasclerose, bevindingen bij een bevolkingsonderzoek te Zutphen
Dissertatie, Groningen 1969.
29. Buchem, F.S.P. van, E.F. Drion, M. Wigbout, E.B. Bosschieter
en J. Roemeling Frima
Electrocardiographic disturbances in asymptomatic men in the course
of seven years.
Kon. Nederl. Acad. Wetensch., Proc., Ser. C., 72 (1969) No. 1
30. Buchem, F.S.P. van, E.F. Drion, M. Wigbout en E.B. Bosschieter
Clinical significance of an ST-segment depression in the
electrocardiogram.
Arch. Kreislauff., 60 (1969) 1

31. Buchem, F.S.P. van, en E.B. Bosschiet
The influence of sympatholytics on the electrocardiogram.
Kon. Nederl. Acad. Wetensch. Proc. C 73 (1970) No. 1
32. Buchem, F.S.P. van
The pathogenesis of atherosclerosis and atherosclerotic complications in men.
Indian Heart J. 22 (1970) 269
33. Buchem, F.S.P. van, G.G. Schermers en J.W. van den Berg
The clinical significance of aortic sclerosis.
Am. Heart J. 80 (1970) 831
34. Buchem, F.S.P. van
Zutphen, a town in The Netherlands.
In: Coronary heart disease in seven countries.
Keys, A (Ed.)
Circulation 41 (1970) Supp. 1 p. I-76
35. Voedingsraad
Epidemiologisch onderzoek "Voeding en Atherosclerose" in Zutphen, Derde interim rapport.
Voeding 31 (1970) 191-223
36. Buchem, F.S.P. van
Pathogenese en preventie van atherosclerose en atherosclerotische complicaties.
Ned. Tijdschr. Geneesk. 115 (1971) 1311
37. Keys, A., C. Aravanis, H. Blackburn, F.S.P. van Buchem, R. Buzina, B.S. Djordjevic, F. Fidanza, M.J. Karvonen, A. Menotti, V. Puddu en H.L. Taylor
Probability of middle-aged men in developing coronary heart disease.
Circulation 45 (1972) 815

38. Keys, A., C. Aravanis, H. Blackburn, F.S.P. van Buchem, R. Buzina, B.S. Djordjevic, F. Fidanza, M.J. Karvonen, A. Menotti, V. Puddu en H.L. Taylor
Coronary heart disease: Overweight and obesity as risk factors.
Ann. Int. Med. 77 (1972) 15
39. Buchem, F.S.P. van, en E.B. Bosschiet
Epidemiologisch onderzoek te Zutphen gedurende 13 jaar betreffende atherosclerotische complicaties.
Ned. Tijdschr. Geront. 5 (1974) 137
40. Keys, A.
Seven countries. A multivariate analysis of death and coronary heart disease.
Harvard University Press. Cambridge, Massachusetts and London, England, 1980.
41. Keys, A., C. Aravanis, F.S.P. van Buchem, H. Blackburn, R. Buzina, B.S. Djordjevic, A.S. Dontas, F. Fidanza, M.J. Karvonen, N. Kimura, A. Menotti, S. Nedeljkovic, V. Puddu, S. Punsar, en H.L. Taylor
The diet and all-causes death rate in the Seven Countries Study
Lancet II (1981) 58
42. Kromhout, D., E.B. Bosschiet en C. de Lezenne Coulander
Dietary fibre and 10-year mortality from coronary heart disease, cancer and all causes.
Lancet II (1982) 518.

SELECTIE VAN DE POPULATIE

Voor dit onderzoek werd de stad Zutphen gekozen omdat :

- omstreeks 1960 de mobiliteit van de Zutphense bevolking gering was.

- uit eerder uitgevoerd onderzoek was gebleken dat de bereidheid om aan bevolkingsonderzoek mee te doen, groot was bij de Zutphense bevolking (Bramlage, 1960).

In 1960 had Zutphen ongeveer 25.000 inwoners. Voor het onderzoek kwamen alle mannen die tussen 1900-1919 geboren waren en minstens vijf jaar in de gemeente Zutphen woonden, in aanmerking.

In totaal waren dit 2450 mannen. Dit aantal was te groot om onderzoek te kunnen worden zodat er een representatieve steekproef werd getrokken. Van iedere 9 mannen werden er op willekeurige wijze 4 geselecteerd voor het onderzoek. Op deze wijze werden 1089 mannen geselecteerd. Voordat het onderzoek van start ging, bleken er 3 mannen overleden te zijn. Hiervoor kwamen 2 andere in de plaats. Dit bracht het totaal aantal mannen dat voor het onderzoek in aanmerking kwam op 1088.

In de periode mei-juli 1960 werden 908 mannen lichamelijk onderzocht.

Men kan nu de resultaten van de eerste onderzoeken samenvatten. Het blijkt dat de onderzoeken van de eerste periode (1960-1961) niet voor het medisch onderzoek verschenen, werden er 9 in 1961 en 1 in 1962 voor het eerste onderzoek. Dit bracht het totale aantal mannen dat in het kader van de Zutphen Studie medisch onderzocht is op 908 + 1 + 9 + 1 = 919 (84,5%). In 1960 namen 1049 (96,4%) mannen aan het voedingsonderzoek deel. Van de 1088 mannen namen er 912 (83,8%) aan beide onderzoeken, (7 (0,6%) alleen aan het medisch en 137 (12,6%) alleen aan het voedingsonderzoek deel. Slechts 32 (2,9%) mannen werden aan het onderzoek mee te werken. Voor de aanvang van de Zevenden Studie was bepaald dat alleen de gegevens van de mannen die 40 - 59 jaar oud waren en in 1960 onderzocht werden, verwerkt zouden worden. Hieraan voldeden 878 mannen voor wat betreft het medisch onderzoek en 871 mannen voor wat betreft zowel het medisch als het voedingsonderzoek. Met uitzondering van leeftijd, geslacht en het gegeven dat de deelnemers minstens vijf jaar voorafgaand aan het onderzoek in de gemeente Zutphen woonachtig moesten zijn geweest, zijn in het Zutphen Onderzoek geen andere uitsluitingscriteria gehanteerd.

In onderstaand schema wordt een overzicht gegeven van het aantal deelnemers aan de verschillende deelonderzoeken in de onderzoeksperiode 1960.

aantal deelnemers aan de verschillende deelonderzoekingen in de onderzoeksperiode 1960.

in de onderzoeksperiode 1960.	onderzoek
totaal voedselconsumptie-onderzoek	137 912 1049
totaal medisch onderzoek	7 919
in 1960 medisch onderzoek	32 909
in 1960 medisch onderzoek, leeftijd 40 - 59 jaar	871
in 1960 voedselconsumptie-onderzoek, leeftijd 40 - 59 jaar	878
totaal generaal	1088
weigeraars	32
alleen medisch	7
voeding en medisch	912
alleen voedselconsumptie	137

UITVOERING VAN HET ONDERZOEK

Onderzoeksteam

In de periode 1960 - 1975 stond de Zutphen Studie onder leiding van Prof.Dr. F.S.P. van Buchem. In 1977 werd Dr.Ir. D. Kromhout bereid gevonden om met ingang van 1 januari 1978 de leiding van het onderzoek op zich te nemen. In de tussenliggende periode, 1976 - 1977, leidde Mw.Dr. L.M. Dalderup, die reeds vanaf de allereerste voorbereidingen in 1957 bij de Zutphen Studie betrokken was geweest als pro-

jeftleider ad interim op. Zij had tevens de leiding van het voedings-onderzoek in de winter van 1963.

Het medisch onderzoeksteam bestond in 1960 uit 4 internisten, 1 oogarts en 2 artsen. Dit team werd bijgestaan door 2 analisten, 2 verpleegsters en personeel voor de bediening van de electrocardiograaf en voor de administratie. In de periode 1961 - 1973 werd het medisch onderzoek uitgevoerd door Prof. Van Buchem bijgestaan door een arts, een verpleegster en personeel voor de bediening van de electrocardiograaf en voor de administratie. Tot 1966 werd de plaats van de arts binnen dit team ingenomen door verschillende personen. Vanaf 1966 werd de plaats van de arts ingenomen door de heer E.B. Bos-schrieter, internist te Zutphen. Veel hulp werd ook gegeven door de lokale Rode Kruis Organisatie onder leiding van de heer en mevrouw Bogers. In 1974 en 1975 werden de mannen niet onderzocht. In de periode december 1976 - januari 1977 werden door de Zutphense internist A.F. in 't Veldt 500 van de ongeveer 670 nog in leven zijnde mannen medisch onderzocht. Bij deze mannen werd in mei 1977 bloed afgenomen voor de bepaling van het totaal en HDL cholesterolgehalte. Het in 1976 - 1977 uitgevoerde onderzoek stond onder leiding van Dr. Dalderup.

De ongeveer 170 mannen, die in 1976 - 1977 niet onderzocht waren, ontvingen in mei 1978 opnieuw een oproep voor een medisch onderzoek. Hierop reageerden 25 mannen. Op grond hiervan werd besloten de overige 145 mannen thuis te bezoeken en hen te vragen of ze thuis onderzocht wilden worden. Hierin stemden 86 mannen toe, waarvan er 25 in de periode mei - juni 1978, 51 in de periode september - december 1978 en 10 in de periode januari - april 1979 onderzocht werden. 59 personen, waarvan wel schriftelijk informatie over de gezondheids-toestand is verkregen, konden niet onderzocht worden.

Door de 500 mannen die in de periode december 1976 - januari 1977 medisch onderzocht waren, werd in juni 1978 een vragenlijst ingevuld. Deze vragenlijst verschafte o.a. informatie over het optreden van ziekten sinds het laatste onderzoek. Als uit deze gegevens het vermoeden rees dat men aan hart- of vaatziekten leed, ontving men een uitnodiging voor een medisch onderzoek. Dat onderzoek vond plaats in oktober - november 1978 en bestond uit een uitvoerige medische anamnese. Tevens werd de bloeddruk gemeten en werd een E.C.G. gemaakt.

Voor het onderzoek dat in de periode 1976 - 1979 werd uitgevoerd, werden verreweg de meeste mannen in 1977 en 1978 onderzocht. Daarom zal dit onderzoek beschreven worden als het 1977/78 onderzoek.

Onderzoeksp periode

In 1960 werd het onderzoek uitgevoerd in de maanden mei, juni en juli. In 1961 en 1962 vond het onderzoek in mei en juni plaats. Vanaf 1963 tot en met 1973 werd het onderzoek uitgevoerd in de maanden april en mei. In december 1976 en januari 1977 werd het lichamelijke onderzoek bij 500 mannen uitgevoerd. De bloedafname voor de cholesterolbepalingen vond bij deze mannen in mei 1977 plaats. Van de overige 111 mannen werden er 50 onderzocht in de maanden mei en juni 1978, 51 in de periode september - december 1978 en 10 in de periode januari - april 1979.

Aantal deelnemers aan de verschillende onderzoeken

Onderzoeksjaar	Aantal deelnemers
1960	909
1961	834
1962	816
1963	794
1964	771
1965	759
1966	720
1967	713
1968	692
1969	687
1970	653
1971	626
1972	613
1973	582
1977/78	611

VOEDSELCONSUMPTIE ONDERZOEKINGEN

Voedingsonderzoek in 1960, 1963 en 1970

In 1960, 1965 en 1970 werd bij alle mannen informatie verzameld over de voeding met behulp van de cross-check dietary history methode. Deze methode, die in dit onderzoek gericht was op een schatting van de gebruikelijke voedselconsumptie over een periode van 6 - 12 maanden voorafgaande aan het interview, is voor het eerst beschreven door Burke (1947). De cross-check dietary history werd aangepast aan de Nederlandse situatie en werd in Zutphen als volgt uitgevoerd (Den Hartog e.a. 1965).

Eerst werd de vrouw van de deelnemer aan het onderzoek ondervraagd over de gebruikelijke consumptie van voedingsmiddelen door haar man gedurende een gemiddelde dag. De eerste controle op de verzamelde gegevens bestond uit het nagaan van de gemiddelde consumptie gedurende een dag of een week van een aantal belangrijke voedingsmiddelen. De tweede controle bestond uit het navragen van de hoeveelheden van verschillende voedingsmiddelen, die tijdens een dag of een week werden ingekocht voor het gehele gezin. Tenslotte werd bij de deelnemer zelf nagevraagd wat hij gewoonlijk gedurende een dag at. Het interview met de huisvrouw duurde ongeveer 1 uur en dat met de man 20 minuten. De hoeveelheden werden door de dietisten ingeschat. Voelbaar te schatten hoeveelheden van voedingsmiddelen werden nagewogen op een briefweger. In 1960, 1965 en 1970 werden de gegevens door respectievelijk 6, 6 en 9 dietisten verzameld. De gegevens werden in eerste instantie door deze dietisten uitgewerkt. Ook werd genoteerd of de deelnemer een dieet hield en zo ja, welk.

In het voorjaar van 1978 werd er door een dietiste en een huishoudkundige begonnen met het coderen van deze gegevens volgens het Uniforme Codering van Voedingsmiddelen (UCV) systeem (Hautvast, 1975). Deze werkzaamheden werden in het voorjaar van 1979 beëindigd. Daarna werden de gegevens verpoot en de energie- en voedingsstoffsamenstelling van de voeding berekend met behulp van een aangepaste UCV voedingsmiddelen tabel (Van der Haar en Kromhout, 1978). Deze tabel bevatte de energie- en voedingsstoffsamenstelling van voedingsmiddelen in de zestiger jaren.

Detail voedselconsumptie onderzoeken 1960 - 1963

Bij een steekproef van de onderzochte mannen werden in de periode 1960 - 1963 verschillende vergelijkende voedselconsumptie onderzoeken uitgevoerd. Aan deze onderzoeken namen steeds ongeveer 50 personen deel. Het doel van deze onderzoeken was nagaan of :

- het gemiddeld voedingsstoffengebruik van de onderzochte steekproef verschilde als verschillende methodes ter bepaling van het voedingsmiddelengebruik werden vergeleken.
- er verschillen bestonden in voedingsmiddelen en voedingsstoffengebruik tussen de seizoenen.

In 1960 en 1963 werden de cross-check dietary history methode, de zeven-daagse opschrijfmethode en de chemische analyse met elkaar vergeleken. In 1961 werd het voedingsmiddelengebruik geschat met de zeven-daagse opschrijfmethode. In 1960 werden de onderzoeken uitgevoerd in de zomer. In 1961 en 1963 in de winter.

Cross-check dietary history

Voor een beschrijving van deze methode wordt verwezen naar p 4. In 1960 werd de cross-check dietary history afgenomen door zes dietisten en in 1963 door één dietist. In het najaar van 1979 en het voorjaar van 1980 zijn deze gegevens opnieuw gecodeerd volgens het UCV-systeem door één dietist.

Zeven-daagse opschrijfmethode

In 1960 en 1963 werd het voedsel, dat gedurende zeven dagen geconsumeerd werd, gewogen. Door de deelnemers of door hun vrouwen werd genoteerd hoeveel er van de verschillende voedingsmiddelen geconsumeerd werd. In 1960 werd het onderzoek uitgevoerd door twee dietisten en in 1963 door vier dietisten. In 1961 werd gedurende zeven dagen in huishoudelijke maten opgeschreven hoeveel er van de verschillende voedingsmiddelen geconsumeerd werd. Dit onderzoek werd uitgevoerd door twee dietisten. In het najaar van 1979 en het voorjaar van 1980 zijn deze gegevens opnieuw gecodeerd volgens het UCV-systeem door één dietist.

Chemische analyse

In 1960 en 1963 werd het voedsel gedurende zeven dagen gewogen en werden de hoeveelheden van de verschillende geconsumeerde voedings-

middelen genoteerd. Tevens werd dagelijks 1/10 deel van het geconserveerde voedsel in een container gedaan en bewaard in een diepvriezer. In 1960 en 1963 werd respectievelijk 1/5 en 1/4 gelyofiliseerd en daarna chemisch geanalyseerd op het laboratorium van Van den Bergh en Jurgens, Rotterdam en op het Laboratory of Physiological Hygiene, Minneapolis, Minnesota. In de monsters werden de hoeveelheden as, totaal stikstof, totaal vet en de vetzuursamenstelling bepaald.

In Rotterdam werden de monsters verast bij 900° C, in Minneapolis bij 550° C. In beide laboratoria werd het stikstofgehalte van de monsters bepaald volgens Kjeldahl. Het vetgehalte van de monsters werd in beide laboratoria bepaald volgens Weibull. In Rotterdam werden de vetzuren gaschromatografisch bepaald op een kolom van 20 % Reoplex 400 Celiste 545 en met een diameter van 0,15 - 0,20 mm. In Minneapolis werden de vetzuren eveneens gaschromatografisch bepaald. Hier werd een butandiol-succinaat kolom gebruikt.

In 1960 werden in Rotterdam alleen de totaal vetbepaling en de vetzuuranalyses uitgevoerd. In Minneapolis werden toen de as, de totaal stikstof, de totaal vetbepaling en de vetzuuranalyses uitgevoerd. In 1963 werden zowel in Rotterdam als in Minneapolis alle bepalingen uitgevoerd. In Minneapolis gebeurde dit voor slechts 8 van de 53 monsters terwijl in Rotterdam alle 53 monsters geanalyseerd werden. Uiteindelijk werd besloten om voor 1960 de gegevens van Minneapolis voor wat betreft de as en de totaal stikstofbepaling over te nemen en de totaal vet en vetzuurgegevens van Rotterdam. Bovendien werden de gegevens van Rotterdam van 1963 overgenomen.

In 1963 werd op basis van de cross-check dietary history gegevens uitgerkend wat de gemiddelde voedingsmiddelen consumptie was van de mannen die aan dit onderzoek deelnamen. Vervolgens werden deze voedingsmiddelen in Zutphen gekocht en werd de gemiddelde voeding van de mannen samengesteld. Deze gemiddelde voeding werd zowel in Rotterdam als in Minneapolis chemisch geanalyseerd.

ANTROPOMETRIE

Lengte

De te onderzoeken personen werden gemeten in ontbloot bovenlichaam met broek en sokken aan maar zonder schoenen. In 1960 was op de muur een lijn getekend van 2 meter met een schaalverdeling van 0,5 cm. De lengte van de te onderzoeken persoon werd afgelezen ter hoogte van het hoogste punt van de schedel, dat gemarkeerd werd met een houten plank. In 1964, 1971, 1973 en 1977/78 werd een houten lengtemeter gebruikt. De lengte werd afgelezen op 0,5 cm nauwkeurig. Uiteindelijk is de lengte op de computertape in hele centimeters vermeld. De lengte werd, m.u.v. 1960, door de verpleegster of de assistente, die de electrocardiograaf bediende gemeten. In 1960 werd de lengte door de arts gemeten.

Gewicht

De te onderzoeken personen werden gewogen in ontbloot bovenlichaam met broek en sokken aan, maar zonder schoenen. Tevens werden sleutels en andere voorwerpen uit de zakken van de broek verwijderd voordat de weging plaatsvond. De personen werden tot op 0,5 kg nauwkeurig gewogen op een goede badkamerweegschaal (merk : Krups) met een maximaal weegvermogen van 125 kg, die voorafgaand aan het onderzoek werd geijkt. Het gewicht werd in de periode 1960 - 1973 en in 1977 - 1978 bepaald door de verpleegster of de de assistente die de electrocardiograaf bediende. Het gewicht staat op de computertape vermeld in hele kilo's.

Bovenarmontrek

De bovenarmontrek werd als volgt bepaald. Halverwege de lengte acromion-olecranon werd een streepje gezet. Ter hoogte van dat streepje werd de bovenarmontrek gemeten met behulp van een centimeter tot op 0,1 cm nauwkeurig. De bovenarmontrek werd in 1960 en 1977/78 gemeten door een arts.

Huidplooïdichten

In 1960, 1963 - 1973 en 1977/78 zijn twee huidplooïdichten gemeten, te weten boven de triceps en onder de punt van de scapula. Deze huidplooïdichten werden gemeten met een Harpenden huidplooïdichtemeter. De triceps huidplooïdichte werd gemeten aan de bovenarm, halverwege de afstand acromion-olecranon. De subscapula huidplooïdichte werd gemeten onder de punt van de scapula in de richting van de huidlijnen. De huidplooïdichten werden drie keer gemeten. Alleen de laatste meting werd in

hele millimeters genoteerd. In 1960 werden vrijwel alle huidplooïdiken gemeten door Mw. E.E.J. Marler, arts, in de periode 1963 - 1965 door Prof. Van Buchem en de artsen die hem assisteerden, in de periode 1966 - 1973 door Prof. Van Buchem en de internist Bosschiet, in 1976 - 1977 door Dr. Dalderup en in 1978 - 1979 door de internist Bosschiet. Voor een uitvoerige beschrijving van de wijze waarop de huidplooïdiken werden gemeten wordt verwezen naar Weiner en Lourie (1969).

Schouder- en bekkenbreedte

In 1960 en 1970 zijn de schouder- en bekkenbreedte gemeten met een bekkenpasser. De afleesnaauwkeurigheid was 1,0 cm. In 1960 en 1970 werden de breedtematen gemeten door een arts.

LIPIDEN en LIPOPROTEÏNEN

Totaal cholesterol

Gedurende de periode 1960 - 1970 werden de serum totaal cholesterol-bepalingen voor de Zutphen Studie uitgevoerd op het laboratorium van het Nederlands Instituut voor de Volksvoeding (NIVV) te Wageningen. In de periode 1960 - 1965 werd het cholesterolgehalte met de hand bepaald volgens de indirecte methode van Abell-Kendall (1952). Deze bepaling bestaat uit 2 stappen. Eerst vindt er verzeeping plaats van de gevolgd door een kleurreactie van het vrije cholesterol met het Liebermann-Burchard reagens. In 1966 werd er overgeschakeld op een geautomatiseerde cholesterolbepaling. Bij deze bepaling werd de kleurreactie volgens Zlatkis e.a. (1953) voorafgaan door een extractie met isopropanol (Leffler, 1959). Uit de resultaten van een vergelijkend onderzoek bleek dat de bepaling volgens Zlatkis e.a. ongeveer 2,5 % hogere waarden opleverde dan die volgens Abell-Kendall.

Door het NIVV is in de periode 1960 - 1970 veel aandacht geschonken aan de kwaliteitsbewaking van de serumcholesterolbepalingen. Dit was van groot belang aangezien de resultaten van cholesterolbepalingen van de deelnemers aan de Zutphen Studie vergelijkbaar moesten zijn met die van de overige deelnemers aan de Zeven Landen Studie.

De cholesterolbepalingen voor de overige deelnemers aan de Zeven Landen Studie werden op het Laboratory of Physiological Hygiene (LPH), Minneapolis, Minnesota uitgevoerd volgens de Abell-Kendall methode. Dit laboratorium fungeerde als referentie laboratorium voor de serumcholesterolbepaling, van de Zeven Landen Studie. In tegenstelling tot de overige deelnemers aan de Zeven Landen Studie werden de mannen in Zutphen niet één keer per 5 jaar maar jaarlijks onderzocht. Daarom werden alle cholesterolbepalingen voor de Zutphense mannen door het NIVV uitgevoerd.

Voor de Zeven Landen Studie waren de jaren 1960, 1965 en 1970 het belangrijkste. Tijdens die jaren werden door het NIVV en LPH cholesterolbepalingen uitgevoerd in respectievelijk 744, 79 en 100 serummonsters van de in Zutphen onderzochte mannen. Ook in de tussenliggende jaren werden serummonsters uitgewisseld. In 1963 en 1968 werden in respectievelijk 52 en 99 serummonsters van de onderzochte mannen cholesterolbepalingen uitgevoerd door beide laboratoria. Het NIVV en het LPH wisselden referentie-sera uit in 1961- 1963, 1964, 1966 en 1967.

Vanaf 1967 is het NIVV gaan deelnemen aan het door het Lipid Standardization Laboratory (LSL), Center for Disease Control, Atlanta, Georgia georganiseerde Cooperatieve Cholesterol Standardization Program. Dit programma bestond uit 3 fasen, die overeenkomen met de eerste 3 van de 4 fasen van het huidige standaardisatieprogramma van het LSL, zoals dat is beschreven door Boerma en Leynse (1975) en Schouten e.a. (1979). Fase 1, de inloophase, mocht door het NIVV worden overgeslagen. Eind 1967 werd fase 2 met succes afgesloten. In de periode 1968 - 1970 werd fase 3 uitgevoerd.

Evenals het NIVV nam het LPH in de zestiger jaren deel aan het door het LSL georganiseerde standaardisatieprogramma. Deelneming van beide laboratoria aan dit standaardisatieprogramma en het uitwisselingsprogramma tussen het NIVV en het LPH maken het mogelijk om, indien noodzakelijk, het niveau van de door het NIVV gevonden cholesterol waarden aan te passen aan het gestandaardiseerde LSL niveau.

In 1963, 1964 en 1965 werden door het NIVV hogere gemiddelde cholesterolwaarden gevonden dan door het LPH (tabel 1 en 2). Het is niet mogelijk informatie te verstrekken over de verschillen tussen de individuele bepalingen, omdat de individuele gegevens niet meer te achterhalen zijn. Uit de gegevens in de tabel 2 blijkt dat de standaarddeviaties van de serumcholesterolwaarden tussen beide laboratoria overeenkomen, waardoor met een bepaalde mate van voorzichtigheid geconcludeerd kan worden, dat de nauwkeurigheid van de bepaling tussen beide laboratoria overeenstemt. In 1970 bleken de door het NIVV gevonden serumcholesterolgehalten op-nieuw hoger te zijn dan die van het LPH (Tabel 1). Uit het standaardisatieprogramma van het LSL bleek dat de stijging van de NIVV-waarden al in 1969 begonnen was (Tabel 3). Dit werd bevestigd door de stijging van het cholesterolgehalte in het referentieserum T van het NIVV (Tabel 4). Op grond van deze resultaten werd besloten de cholesterolwaarden van 1963, 1964, 1965, 1969 en 1970 te corrigeren naar het LSL niveau. De toegepaste correcties staan vermeld in Tabel 5.

In 1971, 1972 en 1973 werden de cholesterolbepalingen voor de Zutphen Studie uitgevoerd door het Gaubius Instituut TNO, Leiden. Er werden geen referentie-sera uitgewisseld met het NIVV. Uit de statistische bewerking van de cholesterolwaarden van 1960 - 1973 door IWIS-TNO bleek dat de correlatie tussen de cholesterolwaarden van 1970 en 1971

0,8 bedroeg (Intern rapport Voedingsraad VA 135, augustus 1974). Deze correlatie is in dezelfde orde van grootte als die tussen de andere openvolgende jaren. Hieruit kan geconcludeerd worden dat de relatieve cholesterol niveau's d.w.z. de rangorde van de serumcholesterolniveau's tussen de proefpersonen hetzelfde waren bij het NIVV en het Gaubius Instituut. Aangezien er geen zekerheid bestond over het absolute niveau van de door het Gaubius Instituut bepaalde cholesterolwaarden werd besloten de cholesterolwaarden van 1971, 1972 en 1973 niet op te nemen in het definitieve databestand.

De serum totaal cholesterolbepalingen van het onderzoek dat in 1977/78 plaatsvond, zijn in de perioden mei - juni 1977 en juni 1978 - juli 1979 uitgevoerd door het Lipiden Laboratorium van de Vakgroep Humane Voeding Landbouwhogeschool, Wageningen. Op dit laboratorium werd de cholesterolbepaling uitgevoerd volgens Huang e.a. (1961).

Als standaarden werden sera gebruikt waarvan het cholesterolgehalte, bepaald volgens Abell-Kendall (1952), bekend was. Daardoor was het mogelijk de volgens de methode van Huang e.a. bepaalde cholesterolgehalten uit te drukken in Abell-Kendall waarden. Sinds januari 1977 is het Lipiden Laboratorium van de Vakgroep Humane Voeding gestandaardiseerd volgens de door het LSL gehanteerde normen.

Uiteindelijk zijn de cholesterolwaarden uit de perioden 1960 - 1970 en 1977/78 opgenomen in het definitieve databestand. Deze cholesterolwaarden zijn gestandaardiseerd op het LSL, dat wil zeggen dat zij het juist geachte Abell-Kendall niveau bezitten.

Tabel 3: Resultaten van het NIVV voor de cholesterolbepalingen (mg/dl) in sera van het LSL in de periode 1967 - 1970

Jaar	1967	1968				1969				1970			
serum	S	Pool I	II	III	IV	Pool I	II	III	IV	Pool I	II	III	IV
NIVV	182	157	192	236	281	160	201	246	288	172	211	254	304
LSL	179	150	189	228	269	150	189	228	269	150	189	228	269

Tabel 4: Resultaten van de cholesterolbepalingen (mg/dl) in het referentie-serum T van het NIVV in de periode 1968 - 1973

jaar	1968	1969	1970	1973
ref.serum T	209	214	235	209

Tabel 5: Toegepaste correcties om de door het NIVV gevonden cholesterol waarden om te rekenen naar het LSL niveau.

Jaar	correctie
1960	geen
1961	geen
1962	geen
1963	- 10 %
1964	- 10 %
1965	- 8 %
1966	geen
1967	geen
1968	geen
1969	- 3 %
1970	- 10 %

Tabel 1: Resultaten van de cholesterolbepalingen (mg/dl) in de serummonsters die in de periode 1960 - 1970 tussen het NIVV en LPH werden uitgewisseld

Jaar	1960	1961	1963	1963	1964	1964	1965	1966	1967	1968	1970
maand	sept.	nov.	jan.	maart	jan.	april	sept.	mei	sept.	nov.	sept.
monsters	Zutphen	ref. serum E	ref. serum L	Zutphen	ref. serum R	ref. serum R	Zutphen	ref. serum N	ref. sera A, B, C, D	Zutphen	Zutphen
aantal	744			52			79			99	100
NIVV	236	155	160	242	175	175	245	230	166 180 227 345 254	263	
LPH	241	154	157	230	153	153	225	229	160 174 222 373 254	236	

Tabel 2: Resultaten (m + s.d.) van de cholesterolbepalingen (mg/dl) in serum monsters van 36 personen, die in de periode 1960 - 1964 6 keer onderzocht zijn

jaar	1960	1961	1962	1963	1963	1964
maand	sept.	sept.	sept.	maart	sept.	sept.
NIVV	233 + 42.4	233 + 44.3	250 + 41.0	244 + 37.0	257 + 44.7	255 + 42.8
LPH	238 + 46.6			232 + 37.3		

LIPIDEN EN LIPOPROTEÏNENFRACHTIES

In de periode 1964 - 1971 zijn er, ten behoeve van verschillende case-control studies, door het Gaubius Instituut TNO, Leiden lipiden en lipoproteïnenfracties bepaald in het plasma van 473 mannen. De methode voor de bepaling van de lipiden is in zijn algemeenheid beschreven door Van Buchem e.a. (1966), Pries e.a. (1967) en Pries e.a. (1968). De bepaling van de lipoproteïnenfracties is beschreven door Van Gent (1972).

Totaal lipiden (T.L.)

Het totaal lipidegehalte van het plasma werd gravimetrisch bepaald door het na een Folch extractie te drogen en te wegen (Folch e.a., 1951).

Triglyceriden (T.G.)

Het triglyceridegehalte werd bepaald volgens de methode van Van Handel en Zilversmit (1957). Deze methode bestaat uit 4 stappen te weten extractie van de triglyceriden met een zeolietchloroform-oplossing, verzeping van de triglyceriden met een alcoholische KOH-oplossing, oxidatie van glycerol tot formaldehyde en mierzuur met behulp van natriummetaperjodaat en natriumarseniet en tenslotte kleuring van formaldehyde met chromatroopzuur.

Fosfolipiden (F.L.) en lecithine

Het fosfolipidegehalte werd gravimetrisch bepaald na isolatie met behulp van silicagel kolom chromatografie. Het lecithinegehalte werd eveneens gravimetrisch bepaald na isolatie uit de fosfolipidenfractie door middel van een combinatie van silicagel chromatografie en stapsgewijze hydrolyse. Deze methodieken zijn beschreven door Pries e.a. (1966).

Vrije vetzuren (V.V.)

De vrije vetzuren werden chromatografisch geïsoleerd en daarna titrimetrisch bepaald volgens Pries en Böttcher (1964).

Vrij cholesterol (V.C.) en totaal cholesterol (T.C.)

Het vrij en totaal cholesterolgehalte werden bepaald volgens de methode van Sperry en Webb (1950). Na extractie met aceton-ethanol werd het vrije cholesterol geprecipiteerd met digitonine. Daarna vond de kleurreactie plaats met een azijnzuuranhydride en geconcentreerd zwavelzuur-

reagens. Bij de bepaling van het totaal cholesterolgehalte werd na de extractie met aceton-ethanol het versterkte cholesterol verzeep met KOH. Daarna vond evenals bij de bepaling van het vrije cholesterol precipitatie plaats met digitonine en een kleurreactie met azijnzuuranhydride en geconcentreerd zwavelzuur reagens.

Berekening van het gehalte aan cholesterolsters (C.E.)

$$C.E. = 1,7 (T.C. - V.C.)$$

$$C.E. = T.L. - (F.L. + T.G. + V.V. + V.C.)$$

Lipoproteïnenfracties

De chylomicronen en V.L.D.L. lipoproteïnenfractie werden ultracentrifugaal gescheiden. De H.D.L.-fractie werd afgescheiden uit de H.D.L. en L.D.L. lipoproteïnenfractie door precipitatie van de L.D.L.-fractie met behulp van een heparine-mangaan chlooride oplossing (Burstain en Samaille, 1960). Het lipidegehalte van de lipoproteïnenfracties werd na een Folch extractie gravimetrisch bepaald. De bepalingsmethodiek van de lipoproteïnenfracties is beschreven door Van Gent (1972).

HDL-cholesterol

De HDL-cholesterolbepalingen van het onderzoek in 1977/78 werden uitgevoerd op het Lipiden Laboratorium van de Vakgroep Humane Voeding, Landbouwhogeschool, Wageningen. De HDL-lipoproteïnen werden geïsoleerd door precipitatie van de apo-B bevattende lipoproteïnenfracties met behulp van een heparinemangaan-oplossing (Burstain en Samaille, 1960). Vervolgens werd het cholesterolgehalte van de HDL-lipoproteïnenfractie bepaald volgens Huang e.a. (1961), gecalculeerd op Abell-Kendall (1952) waarden.

De serum HDL cholesterolbepalingen van het onderzoek dat in 1977/78 plaatsvond, zijn in de perioden mei - juni 1977 en juni 1978 - juli 1979 uitgevoerd. Op dat moment was er nog geen HDL cholesterol standaardisatie programma, zoals dat beschreven is voor de totaal cholesterolbepaling. In de periode januari 1977 - maart 1978 werden HDL cholesterolbepalingen uitgevoerd in het hiervoor door het Lipid Standardization Laboratory (LSL), Center for Disease Control, Atlanta, Georgia ter beschikking gestelde serum AQ3. De target-waarde van dit serum was

48 mg/dl. Door het Lipiden Laboratorium in Wageningen werd een gemiddelde waarde gevonden van 50,4 mg/dl.

In mei 1979 werden er door het LSL 3 sera met verschillende HDL cholesterolniveaus gestuurd naar 130 laboratoria, verspreid over de gehele wereld, met het verzoek hierin het HDL cholesterolgehalte te bepalen. Volgens het LSL bedroeg het HDL cholesterolgehalte van pool 1, 2 en 3 respectievelijk 34,9; 52,5 en 60,5 mg/dl. In Wageningen werden voor deze pools de volgende waarden gevonden: 34,7; 50,8 en 59,7 mg/dl. Uit bovenstaande gegevens kan geconcludeerd worden dat de HDL cholesterolbepaling tijdens het in 1977/78 uitgevoerde onderzoek zich op het juiste niveau bevond.

Bloeddruk

De bloeddrukmeting werd uitgevoerd met een gelijkt kwikmanometer en met een manchet van 12 x 23 cm. De bloeddruk werd aan de rechterarm gemeten terwijl de onderzochte persoon zich in de liggende positie bevond.

De systolische en diastolische (fase V) waarden werden zo nauwkeurig mogelijk afgelezen, wat in de praktijk meestal neerkwam op 5 mmHg nauwkeurig. De eerste bloeddrukmeting vond aan het begin van het lichamelijk onderzoek plaats. De tweede en de derde meting aan het eind ervan. Alleen de waarden van de derde meting werden genoteerd.

De bloeddruk werd in 1960 gemeten door de 4 internisten. In de periodes 1961 - 1965 werd de bloeddruk gemeten door Prof. Van Buchem en een van de artsen die hem in de verschillende jaren assisteerde. In de periode 1966 - 1973 werd de bloeddrukmeting uitgevoerd door Prof. Van Buchem en de internist Bosschieter. In 1976 - 1977 werd de bloeddruk gemeten door de internist In 't Veldt en in 1978 - 1979 door de internist Bosschieter.

Roken

Informatie over het roken van sigaretten, sigaren en pijp werd verkregen via een vragenlijst waarvan de vragen mondeling gesteld werden door de internist. In 1960 werd door het LPH voor de Zeven Landen Studie ontwikkelde vragenlijst gebruikt. In 1965, 1970 en 1977/78

werden in Nederland ontwikkelde vragenlijsten gebruikt. De gegevens over de rookgewoonten van 1960, 1965, 1970 en 1977/78 zijn allemaal gecodeerd op de door het LPH voorgeschreven wijze (Keys e.a. 1967).

Psycho-sociale factoren

In 1960 werd er een vragenlijst ingevuld die informatie verschaft over o.a. problemen thuis en op het werk. De vragenlijsten werden ingevuld door de 4 internisten tijdens een gesprek met de onderzochte personen.

Lichamelijke activiteit volgens methode Keys (1967)

In 1960 en 1970 werd aan de hand van een vragenlijst de lichamelijke activiteit van de onderzochte personen ingedeeld in 3 categorieën: nl. licht, matig en zwaar. Deze indeling was voornamelijk gebaseerd op de lichamelijke activiteit die verbonden was aan de beroepsuitoefening. In twijfelgevallen gaf de mate van lichamelijke activiteit tijdens de vrije tijd de doorslag voor de indeling in een hogere of lagere categorie. De vragen over de lichamelijke activiteit werden mondeling gesteld in 1960 door de arts E.E.J. Marlier en in 1970 door Prof. Van Buchem en de internist Bosschieter.

Lichamelijk activiteitsonderzoek

In 1965 werd er door de heer H. van der Sluijs medewerker van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde (NIPG/TNO) te Leiden een uitgebreid onderzoek uitgevoerd naar de lichamelijke activiteit van de mannen die aan de Zutphen Studie deelnamen. Aan de hand van een vragenlijst werd een uitgebreide anamnese opgenomen over de energiebesteding tijdens de werkdagen en het weekend. Uitgangspunt van deze anamnese vormden de tijdstippen waarop de onderzochte persoon opstond, naar zijn werk ging, met zijn werk begon, rustpauzes nam, naar huis ging, zijn avonden gebruikte en naar bed ging.

Op deze wijze is het mogelijk de duur van de verschillende activiteiten te bepalen. Wanneer naast de duur ook informatie bekend is over de aard en de intensiteit van de dagelijkse activiteiten dan is het mogelijk om een schatting te maken van de energiebesteding. Op grond van de energiebesteding tijdens de werkdagen en het weekend werd de gemiddelde energiebesteding per dag berekend (Bink e.a. 1966 en Van der Sluijs en Birken 1970).

Het basaal metabolisme (B.M.) werd berekend uit de formule van Harris en Benedict (Carpenter, 1939) waarin geslacht, leeftijd, lengte en gewicht zijn opgenomen. Deze formule luidt voor mannen :

$$B.M. = 66,473 + 13,752 L.G. + 5,003 L.L. - 6,755 L.$$

waarin :

L.G. = lichaamsgewicht (kg)

L.L. = lichaamslengte (cm)

L. = leeftijd (j)

De pols in rust en na inspanning werd met de hand gevoeld. De eerste 6 polsslagen werden omgerekend naar het aantal polsslagen per minuut.

Longfunctie-onderzoek

In 1965 werd er door Mw. B.D.A. Kluver van het NIPG-TNO een longfunctie-onderzoek uitgevoerd bij de Zutphense mannen. Bij dit onderzoek werden de vitale capaciteit en het geforceerde expiratoire één-seconde-volume gestandaardiseerd gemeten met een geijkte spirometer (Timmers, 1969). Er werden correcties aangebracht voor temperatuur- en waterdamp-effecten. Tijdens de meting zat de onderzochte persoon rechtop.

Voorafgaande aan de meting van de vitale capaciteit ademde de onderzochte persoon enkele minuten in de spirometer om aan het apparaat te wennen. Vervolgens ademde hij drie maal achtereenvolgend maximaal diep in en uit. De hoogste vitale capaciteitswaarde werd gebruikt voor verdere berekeningen.

Voorafgaande aan de expiratoire één-seconde-volume werd bepaald, werd aan de onderzochte persoon verteld dat het er om ging om vanuit de maximale inademingstoestand zo snel en zo diep mogelijk uit te ademen. Tevens werd er op gewezen dat de uitademing direct nadat er een signaal gegeven was, moest beginnen. Het expiratoire één-seconde-volume werd drie keer bepaald en de twee dichtst bij elkaar liggende metingen mochten niet meer dan 50 ml verschillen. Als dat wel het geval was werd een extra meting verricht. Het gemiddelde van de twee dichtst bij elkaar liggende metingen werd gebruikt voor verdere berekeningen.

Oogonderzoek

De fundus oculi werd uitvoerig onderzocht in 1960 door de oogarts Mw. J.W.M.Th. van den Heuvel-Aghina en in 1965 door de oogarts C.L. Raemakers. Over deze onderzoeken is gerapporteerd (F.S.P. van Buchem e.a., 1964 en C.L. Raemakers, 1969). In deze publicaties zijn ook de methodieken van de oogfundusonderzoeken beschreven.

Bloedgroepen

Bloedgroep en rhesusfactor van de deelnemers werden in 1967 bepaald op het Pathologisch Anatomisch Bacteriologisch Laboratorium in Deventer. De bloedgroepbepaling werd uitgevoerd volgens een sedimentatiemethode. De rhesusfactor werd bepaald met de zout/albumine sedimentatiemethode. Als op deze wijze de rhesusfactor niet met zekerheid kon worden vastgesteld, werd ook een bepaling volgens de bromine-line-objectglas methode uitgevoerd.

Urinezuur

Het serum urinezuurgehalte werd in 1967 bepaald op het Laboratorium van het Oude en Nieuwe Gasthuis in Zutphen. De bepaling werd uitgevoerd volgens Folin (1934) en berust op een blauwkleuring door reductie van fosforwolframaat door urinezuur in alkalisch milieu.

Glucose

In 1968 werd het bloed glucosegehalte bepaald op het Laboratorium van het Oude en Nieuwe Gasthuis te Zutphen. Voor deze bepaling werd 's morgens bij mannen, die minstens 10 uur niet gegeten hadden, bloed afgenomen. De glucosebepaling werd uitgevoerd volgens de methode van Hagendorn en Jensen (1923), die berust op meting van het verschil in ferricyanide voor en na de reactie met behulp van een jodometrische titratie. Deze methode overschat de ware glucosewaarden met 20 - 30 mg/dl.

Glucose Tolerantie Test (G.T.T.)

In 1970 werd een G.T.T. uitgevoerd bij 462 mannen die geen diabetes mellitus hadden. Bij de 25 mannen waarvan bekend was dat zij diabetes mellitus hadden, werd geen G.T.T. uitgevoerd. De mannen, die nuchter voor het onderzoek verschenen, kregen 50 g glucose opgelost in 250 cc water. De glucosebepaling werd uitgevoerd in het serum van het bloed

dat in nuchtere toestand en resp. 30, 60, 90, 120 en 150 minuten na toediening van de glucose-oplossing, was afgenomen. Op het laboratorium van het Oude en Nieuwe Gasthuis te Zutphen werd het glucosegehalte bepaald op de auto-analyzer volgens de methode van Hultman (1959). Bij deze bepaling reageert glucose met o-toluidine in ijsazijn onder verwarming, waardoor blauw-groen N-glucosylamine ontstaat. Deze methode schat het juist geachte niveau van de glucose waarden.

Hormonaal Jodium (H.J.)

Het hormonale jodiumgehalte van het serum, dat wil zeggen de jodiumfractie, die afkomstig is van de schildklier hormonen T3 en T4, werd in 1970 door het Gaubius Instituut TNO Leiden, bepaald volgens de methode van Backer e.a. (1967).

Deze bepaling berust op chromatografische isolatie van de schildklierhormonen door de kolom te wassen met boorzuurbuffer en met water en door te elueren met ammonia. Na verwijdering van de ammonia door verhitting worden de organische jodiumcomponenten bewerkt met chloorzuur. Tenslotte wordt het jodiumgehalte colorimetrisch bepaald met ceriumsulfaat en arseenzuur.

Spijkracht

In 1977/78 werd de spijkracht van de linker- en rechterhand gemeten met behulp van een handdynamometer (squeeze-dynamometer). Deze meting berust op een nagenoeg isometrische contractie van de handspieren ter bepaling van de knijpkracht van de volle hand. De mannen werd verzocht zo hard mogelijk te knijpen. Er werd een keer geoefend voordat de eigenlijke meting van de spijkracht plaatsvond.

E.C.G.

De ECG's van 1960, 1965 en 1970 zijn in Minneapolis gecodeerd volgens de Minnesota Code van 1968 (Rose en Blackburn, 1968). De ECG's van 1977/78 zijn in Leiden gecodeerd volgens de Minnesota Code van 1975. Tevens is de Q gecodeerd volgens de Minnesota Code van 1968.

MORBIDITEIT

De morbiditeitsgegevens, die in de periode 1960 - 1978 verzameld zijn, zijn in het najaar van 1978 en het voorjaar van 1979 gecodeerd door twee studentassistenten. Dit waren 5e jaars medische studenten, die in afwachting waren van plaatsing voor het junior co-schap. Zij werden gecoacht door de projectleider en een medisch doctorandus. De medische anamnesegegevens werden gecodeerd op een speciaal voor dit onderzoek ontworpen formulier. Voor het vaststellen van de aanwezigheid van ziekten werden duidelijk omschreven criteria gehanteerd.

MORTALITEIT

In de periode 1960 - 1978 werd informatie over de doodsoorzaak van de deelnemers aan de Zutphen Studie verkregen van de huisarts van de overledene en eventueel van de specialisten, die hem behandeld hadden. Van een aantal overleden mannen was deze informatie onvolledig of zelfs geheel afwezig. Daarom werd in 1978 besloten contact op te nemen met de Geneeskundige Hoofdingspectie te Leidschendam en met het CBS te Voorburg om na te gaan of het mogelijk was de doodsoorzakeninformatie aan te vullen met die van het B-formulier, dat door een arts wordt ingevuld als een patiënt overlijdt. De Geneeskundige Hoofdingspectie en het CBS stemden hiermee in, zodat de ontbrekende gegevens konden worden aangevuld. Als gevolg hiervan zijn nu de doodsoorzaken van alle personen binnen de Zutphen Studie, die in de periode 1 juli 1960 - 30 juni 1978 overleden zijn, bekend.

In 1978 werd een begin gemaakt met de mortaliteitsregistratie van de 169 mannen, die niet aan het medisch onderzoek hebben deelgenomen. Nu is bekend wie er van deze mannen in de periode 1 juli 1960 - 10 juni 1978 overleden zijn. Via de Geneeskundige Hoofdingspectie en het CBS werden de doodsoorzaken van deze personen verkregen. Van twee overledenen kon de doodsoorzaak niet achterhaald worden.

De doodsoorzaak van de mannen die in de periode 1960 - 1968 overleden zijn, zijn gecodeerd volgens de ICD-codes van de 7e revisie, en de doodsoorzaken van de personen die in de periode 1969 - 1978 overleden zijn, volgens de ICD-codes van de 8e revisie. Uiteindelijk zullen alle doodsoorzaken volgens de 8e revisie gecodeerd worden. De codering van de doodsoorzaken heeft plaatsgevonden volgens de daarvoor door de Wereld Gezondheidsorganisatie vastgestelde richtlijnen.

Overzicht van de in het Zutphen onderzoek verzamelde gegevens, gedurende de periode 1960-heden.

Demografische gegevens

- persoonsnaam
- geboortedatum
- burgerlijke staat
- beroep
- lichamelijke activiteit van het beroep

Medische gegevens

- Doodsoorzaken gegevens betreffende de periode 1960 - heden
- Ziektegeschiedenis betreffende de periode 1960 - heden

Regelmatig onderzochte parameters

Parameter	Onderzoeksperiode
Diastolische bloeddruk	1960 - 1973 en 1977/1978
Systolische bloeddruk	1960 - 1973 en 1977/1978
Serumcholesterol	1960 - 1970 en 1977/1978
Rookanamnese	1960, 1964, 1965, 1970 en 1977/1978
Gewicht	1960 - 1973 en 1977/1978
Lengte	1960, 1964, 1971 en 1977/1978
Triceps huidplooidikte	1960, 1963 - 1973 en 1977/1978
Subscapula huidplooidikte	1960, 1963 - 1973 en 1977/1978
ECG's	1960, 1965, 1970 en 1977/1978

Incidenteel onderzochte parameters

Parameter	Onderzoekjaar
Fundus oculi	1960, 1963
Lichamelijke activiteitsanamnese	1965
Een seconde volume	1965
Vitale capaciteit	1965
Polsfrequentie in rust	1965
Polsfrequentie bij inspanning	1965
Bloedgroep	1967
Urinezuur	1967
Bloedglucose	1968
G.T.T.	1970
P.B.I.	1970
HDL-cholesterol	1977/1978

Voedingsgegevens

Bij alle mannen zijn voedingsgegevens verzameld volgens de dietary history methode in 1960, 1965 en 1970.

In de periode 1960 - 1963 hebben vergelijkende methodische studies plaats-gevonden bij ongeveer 50 mannen volgens het volgende schema :

<u>jaar</u>	<u>seizoen</u>	<u>methode</u>
1960	zomer	dietary history
		one week record
	winter	aliquot sampling (chemische analyse van een gedeelte van het gedurende een week verzamelde voedsel)
		one week record
1961	winter	dietary history
1963	winter	one week record
		aliquot sampling

LITERATUURLIJST

1. Abell, A.A., B.B. Levy, B.B. Brody en F.E. Kendall
A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and a demonstration of its specificity
J. Biol. Chem. 195 (1952) 357 - 366
2. Backer, E.T., Th.J. Postmes en J.D. Weiner
Determination of thyroid hormones in serum by means of a cation exchange resin and chloric acid digestion
Clin. Chim. Acta 15 (1967) 77 - 85
3. Brink, B., F.H. Bonjer en H. van der Sluijs
Assessment of the energy expenditure by indirect time and motion study
In : Physical activity in health and disease. Proceedings Beistotölen Symposium 1966
K. Evang and K. Lange Anderson (Eds.) Oslo Universitetsforlaget 1966
207 - 214
4. Boerma, G.J.M. en B. Leynse
Editorial-Standardisatie van de cholesterol analyse in Nederland.
Hart Bull. 6 (1975) 53
5. Bramlage, C.A.A.
Gezondheid en ziekte te Zutphen
Proefschrift, Leiden, 1962
6. Buchem, F.S.P. van, J.W.M.T. van den Heuvel-Aghina en J.E.A. van den Heuvel
Hypertension and changes of the fundus oculi
Acta. Med. Scand. 176 (1964) 539
7. Buchem, F.S.P. van, G. Pol, J. de Gier, C.J.F. Böttcher en C. Pries
Congenital β - lipoprotein deficiency.
Am. J. Med. 40(1966) 794 - 804
8. Burstein, M. en J. Samaille
Sur un dosage rapide du cholesterol lié aux α -et aux β - lipoprotéines du sérum
Clin. Chim. Acta 5 (1969) 609

9. Carpenter, T.M.
Tables, factors and formulas for computing respiratory exchange and biological transformations of energy
Third edition. Washington, Carnegie Institute, 1939
10. Folch, J., I. Ascoli, M. Lees, J.A. Meath en F.N. Le Baron
Preparation of lipid extracts from brain tissue
J. Biol. Chem. 191 (1951) 833 - 841
11. Pollin, O.
The preparation of sodium tungstate free from molybdate, together with a simplified process for the preparation of a correct uric acid reagent (and some comments).
J. Biol. Chem. 106 (1934) 311 - 314
12. Gent, C.M. van
Lipid composition of lipoprotein fractions
In : Protides of the biological fluids
Proceedings of the 19th Colloquium, 1971
H. Peeters (Ed.) Pergamon Press.
Oxford, New York, 1972 p. 75 - 79
13. Haar, F. van der en D. Kromhout
Food intake, nutritional anthropometry and blood chemical parameters in 3 selected Dutch schoolchildren populations
Ph.D.-thesis, Wageningen, 1978
14. Hagedorn, H.C. en B.N. Jensen
Zur Mikrobestimung des Blutzuckers mittels Ferricyanid.
Bioch. Zeitschr. 135 (1923) 46 - 58
15. Handel, E. van en D.B. Zilvermit
Micromethod for the direct determination of serum triglycerides
J. Lab. Clin. Med. 50 (1957) 152 - 157
16. Hartog, C. den, Th.F.S.M. van Schaik, L.M. Dalderup, E.F. Drion en T. Mulder
The diet of volunteers participating in a long-term epidemiological field survey of coronary heart disease at Zutphen, The Netherlands.
Voeding 26 (1965) 184 - 208

17. Hautvast, J.G.A.J.
Commissie uniforme codering voedingsenquetes : ontwikkeling van een systeem om gegevens van voedingsenquetes met behulp van de computer te verwerken.
Voeding 36 (1975) 356 - 360
18. Huang, T.C., C.P. Chen, V. Wefler en A. Raferty
A stable reagent for the Liebermann Burchard reaction.
Anal. Chem. 33 (1961) 1045 - 1947
19. Hultman, E.
Rapid specific methods for determination of aldosesaccharides in body fluids.
Nature 183 (1959) 108-109
20. Keys, A., C. Aravanis, H.W. Blackburn, F.S.P. van Buchem, R. Buzina, B.S. Djordjevic, A.S. Dontas, F. Fidanza, M.J. Karvonen, N. Kumura, D. Lekos, M. Monti. V. Puddu en H.L. Taylor
Epidemiological studies related to coronary heart disease : characteristics of men aged 40 - 59 in seven countries.
Acta Med. Scand. Suppl. 460 (1967)
21. Leffler, H.H.
Estimation of cholesterol in serum
Am. J. Clin. Path. 31 (1959) 310 - 313
22. Pries, C. en C.J.F. Böttcher
Ultramicro titration of fatty acids in non-aqueous single-phase systems.
Anal. Chim. Acta 31 (1964) 293 - 294
23. Pries, C., A. Aumont en C.J.F. Böttcher
Analysis of phospholipids
Biochim. Biophys. Acta 125 (1966) 277 - 287
24. Pries, C., J.A. van Melsen, H.A.Th. de Pagter en F.S.P. van Buchem
Bloedlipiden en atherosclerotische complicaties
Ned. Tijdschr. Geneesk. 111 (1967) 1593 - 1597

25. Pries, C., C.M. van Gent, H. Baes, M.K. Polano, H.A.M. Hulsman en A. Querido
Primary hyperlipoproteinemia : The clinico-chemical classification of the most common types
Clin. Chim. Acta 19 (1968) 181 - 190

26. Paemakers, C.L.
Afwijkingen in de fundus oculi bij mannen tussen 42 en 62 jaar in verband met leeftijd, bloeddruk en cardiovasculaire afwijkingen
Proefschrift. Nijmegen, 1969.

27. Rose, G.A. en H. Blackburn
Cardiovascular survey methods
W.H.O. Geneva, 1968

28. Schouten, F.J.M., F. van der Haar, R.J.J. Hermus, M.B. Katan en D. Kromhout.
Kwaliteitsbewaking van serumcholesterolbepalingen.
Voeding 40 (1979) 93 - 95

29. Sluijs, H. van der en J.M. Dirken
Dagelijks energieverbruik van de Nederlandse industrie-arbeider
Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde TNO
Wolters-Noordhoff N.V. Groningen, 1970

30. Sperry, W.M. en M. Webb
A revision of the Schoenheimer-Sperry method for cholesterol determination
J. Biol. Chem. 187 (1950) 97 - 106

31. Timmers, J.
Cardiorespiratoire bevindingen bij een groep mannelijke werknemers
Proefschrift, Amsterdam, 1969, p. 58 - 72

32. Weiner, J.S. en J.A. Lourie
Human biology : a guide to field methods
International Biological Programme Handbook No. 9, Oxford : Blackwell, 1969.

33. Zlatkis, A., B. Zak en A.J. Boyle
A new method for the direct determination of serum cholesterol.
J. Lab. Clin. Med. 41 (1953) 486 - 492

Abstract

In the Zutphen Study a longitudinal dietary survey was carried out among 871 middle-aged men. In 1960, 1965 and 1970, food intake data were collected using the cross-check dietary history method. During 10 years of follow-up, body weight increased by about 3.5 kg and the energy intake decreased by about 450 Kcal. The decrease in energy intake was paralleled by large decreases in vegetable, total protein, polysaccharides, total carbohydrates and dietary fiber intake and a large increase in alcohol intake. These changes were statistically significant.

Men who were on a diet prescribed by their family physician or specialist ate about 500 Kcal less than men who were not on a diet. In 1970, the energy intake of men aged 65-69 who were not on a prescribed diet was 200-300 Kcal lower than that of their counterparts aged 50-64. Multivariate analyses confirmed that prescribed diet and age were significantly related to energy intake. Men aged 50-59 decreased their energy intake by about 300 Kcal between 1960 and 1970.

Key words: energy, macronutrients, dietary fiber, longitudinal study

CHANGES IN ENERGY AND MACRONUTRIENTS

IN 871 MIDDLE-AGED MEN DURING TEN YEARS OF FOLLOW-UP (The Zutphen Study)^{1, 2}

Running title: Changes in diet during a 10-year period

Daan Kromhout, Ph.D., M.P.H.^{3, 4}

¹From the Institute of Social Medicine, State University of Leiden,
P.O. Box 9605, 2300 RC LEIDEN, The Netherlands

²Supported by grants from Netherlands Organization for Food and
Nutrition Research TNO, Netherlands Nutrition Council, and United
States Public Health Service (HE 05471 and HE 04697)

³Lecturer in Human Nutrition and Epidemiology

⁴This research was partly carried out during Dr. Kromhout's tenure
of a fellowship from the Netherlands Organization for the Advancement
of Pure Research (ZWO) at the Laboratory of Physiological Hygiene,
School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis,
Minnesota, U.S.A. (Director, Dr. H. Blackburn) in 1980-1981

Methods

The town of Zutphen was selected for the present longitudinal study because the older population tends to stay in the same locality and, as was known from earlier studies, good collaboration could be expected from the population and local authorities (4). Zutphen is an old industrial town in the eastern part of The Netherlands. In 1960, the total population was approximately 25,000.

A total of 2,450 men born between 1900 and 1919 who had resided for at least five years in Zutphen were eligible.

A random sample of four out of every nine men was selected and 1,088 were invited to participate in the study.

Between 1960 and 1973 the men were medically examined annually.

The last medical examination took place in 1977 and 1978. Dietary surveys were carried out in 1960, 1965 and 1970. In 1960, 909 men were medically examined. An additional 10 men were examined for the first time in 1961 or 1962. The response rate for the medical examination was $919/1,088 \times 100 = 84.5\%$. Of the 1,088 men available, 1,049 (96.4%) participated in the dietary survey. The number of men aged 40-59 years who participated in both the medical examination and the dietary survey was 871. Of these 871 men, 719 and 615 participated in the 1965 and 1970 survey, respectively. Forty eight men died during the first five years of follow-up and 59 men during the second five years of follow-up. In 1965 104 and in 1970 149 men

Introduction

In 1960, a longitudinal investigation into the relationships between habitual diet, other risk characteristics and the incidence of cardiovascular disease in middle-aged men was started in the town of Zutphen, The Netherlands. The Zutphen Study is carried out under the auspices of the Nutrition and Atherosclerosis Committee of the Netherlands Nutrition Council (Prof. Dr. C. den Hartog, chairman) and forms the Dutch contribution to the Seven Countries Study (1, 2, 3).

Within the Zutphen Study, dietary surveys were carried out in 1960, 1965 and 1970. From the food intake data total energy and macronutrients intake were calculated. In this paper the results will be presented concerning:

- changes in energy, protein, fat, carbohydrate, alcohol, dietary cholesterol and dietary fiber during 10 years of follow-up
- effects of diets prescribed by family physicians or specialists on energy intake in 1960, 1965 and 1970
- effect of age on energy intake in 1960, 1965 and 1970.

did not participate in the dietary survey due to illness, moving outside Zutphen etc.

Food intake data were collected by the cross-check dietary history method (5). This method provides information about the usual food consumption pattern six to 12 months preceding the interview.

The cross-check dietary history method was adapted to the Dutch situation and carried out in the following way.

The spouse of the participant was interviewed about his usual food consumption pattern during weekdays and weekends. The first check consisted of estimating the average consumption of foods during a day or a week. The second check consisted of estimating the quantities of food bought during a week for the whole family. This test revealed yet undetected errors, such as incorrect estimates. Finally, the participant himself was interviewed about his usual food consumption pattern outdoors. Based on this information the usual food consumption during an average weekday was calculated. The interviews with the spouse and the participant took one hour and 20 minutes respectively.

The interviews were made by experienced dietitians who were trained by Dr. Th. F. S. M. van Schaik, the chief nutritionist responsible for the dietary surveys. The dietary data were collected by six, six and nine dietitians in 1960, 1965 and 1970, respectively. The dietary surveys were carried out in the months of May, June and July. The quantities of the foods consumed were estimated by the dietitians. Quantities difficult to estimate were measured on a postal balance. The dietitians recorded also whether the participant followed

a special diet prescribed by his family physician or specialist.

In 1978 and 1979, two dietitians encoded the food intake data according to the Uniform Food Encoding (UFE) system recently developed in The Netherlands (6). Thereafter, the food intake data were converted into energy and macronutrients using the UFE food table, an extended computerized version of the Netherlands food table (7). For the present study an adapted UFE food table was used, containing the energy and macronutrient content of foods in the 1960's.

Dietary fiber is defined as "the remnants of plant cells resistant to hydrolysis by the alimentary enzymes of men" (8). This definition has recently been extended to include undigested storage polysaccharides present within the contents of the cell (9). In chemical terms dietary fiber contains pectins, celluloses, hemicelluloses and lignins as major compounds and algal polysaccharides, gums and mucilages as minor components (10). Dietary fiber, defined in this way, is used in the present paper.

The figures for dietary fiber in the UFE food table are derived mainly from analyses carried out in the United Kingdom (10, 11) because their analytical methods were in agreement with the aforementioned definition of dietary fiber. Only figures concerning cereal products were taken from a Dutch publication because these investigators used an enzymatical method for the determination of dietary fiber (12). The pectins are not determined by this method, but this is unimportant, because cereal products do not contain pectins. The dietary fiber content of cereal products determined

by the analytical and enzymatical method did not differ (13). The dietary fiber content of composite products was calculated from the ingredients.

The statistical analyses were carried out on the PDP 11/70 computer of the Laboratory of Physiological Hygiene, School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, The 1979 edition of the BMDP package programs was used (14). For testing statistically significant differences between groups two samples or, when appropriate, paired t-tests were done. In addition multiple-stepwise regression analyses were carried out.

Results

During 10 years of follow-up, the men in Zutphen gained on an average 3.5 kg body weight and reduced their energy intake by almost 500 Kcal (Table 1). As a consequence, a very sharp reduction in energy intake per kg body weight was noticed. These changes are statistically significant.

During the first five years of follow-up, a modest (126 Kcal) but statistically significant decrease was observed in energy intake. Also the intake of vegetable protein, total protein, polysaccharides, total carbohydrates and dietary fiber decreased significantly but the intake of animal protein, polyunsaturated fat, alcohol and dietary cholesterol increased significantly during that period. The intake of saturated, monounsaturated, total fat and oligosaccharides did not change significantly. During the second five years of follow-up, the energy intake decreased significantly by 341 Kcal. This decrease was paralleled by a significantly lower intake of all macronutrients except animal protein and alcohol. The animal protein intake did not change but the alcohol intake increased significantly.

The quality of the diet was judged by expressing the macronutrient intake as percentage of total energy or per 1000 Kcal. The contributions of vegetable protein and polysaccharides to total energy intake decreased significantly and those of animal protein, total protein, polyunsaturated fat, oligosaccharides and alcohol increased significantly during 10 years of follow-up (Table 2). No consistent changes were observed for saturated, monounsaturated,

total fat and total carbohydrates. The dietary cholesterol intake per 1000 Kcal increased significantly and the dietary fiber intake per 1000 Kcal decreased significantly during 10 years of follow-up. These changes were mainly confined to the first five years of follow-up.

During all surveys, it was asked whether the participants were on a diet prescribed by their family physician or specialist. The percentage of men on such diets amounted to 7.1 in 1960, 9.9 in 1965 and 12.0 in 1970. The total energy intake of the men who were on a prescribed diet was significantly lower compared to that of the men who were not on a prescribed diet (Table 3).

The influence of age on energy intake was analyzed by dividing the men into four five-year age categories. At all three surveys, the energy intake of the oldest men was significantly lower than that of younger men (Table 4).

In order to rule out the influences of men who died or who were on a prescribed diet during 10 years of follow-up, energy and macronutrient intake of 479 men who participated in all three surveys and who were not on a prescribed diet were calculated (Tables 5 and 6). The trends observed in these men were similar to those in all the men. The influence of age on energy intake was also analyzed in these 479 men (Table 7). The oldest men tend to have the lowest energy intake. In 1960, the difference between men aged 45-49 and men aged 55-59 reached borderline significance. In 1970, the energy intake of the oldest men,

aged 65-69, was significantly lower than that of younger men.

Multiple stepwise regression analyses using energy intake as dependent and prescribed diet and age as independent variables were carried for 1960, 1965 and 1970. Both prescribed diet and age were significantly independently related to energy intake.

In all three years prescribed diet was the most important determinant of energy intake. Age was more strongly related to energy intake in 1970 than in 1960 and 1965. It can be concluded that the results of the multivariate analyses confirmed those of the univariate analyses.

Discussion

Within the Zutphen Study a longitudinal dietary survey was carried out between 1960 and 1970 in 871 middle-aged men. During 10 years of follow-up, body weight increased by 3.5 kg and energy intake decreased by about 450 Kcal. It is unlikely that the decrease in energy intake can be ascribed to changes in dietary survey methodology. During all three surveys, the cross-check dietary history method was used. The teams of dietitians differed in composition during the three surveys but they all went through an intensive training program given by the same chief nutritionist before the field work started. It is also unlikely that this decrease is caused by incomplete follow-up, because statistically significant differences between participants and non-participants in the 1965 or 1970 dietary survey, concerning their energy intake in 1960, were not observed.

During the first five years of follow-up, a large increase in body weight (3 kg) and a modest decrease in energy intake (125 Kcal) were observed. This trend was reversed during the second five years when a modest increase in body weight (.5 kg) was accompanied by a large decrease in energy intake (350 Kcal). A large increase in body weight took place in a period when only a modest decrease in energy intake was observed. Probably a large decrease in energy expenditure occurred during that period resulting in a positive energy balance leading to a significant increase in body weight. It is tempting to suggest that during the second five years of follow-up the energy balance

was restored at a much lower level of energy intake and energy expenditure leading to only a modest increase in body weight.

Between 1960 and 1970 the men in Zutphen decreased their

energy intake by about 450 Kcal. That decrease may be due to:

- an increase in the percentage of men on a prescribed diet
- aging
- a secular trend.

It is difficult to separate the effects of aging and secular trend in a cohort study, because changes in age and time take place at the same time in the same population. The present study provides however, the possibility to compare the energy intake of groups of men aged 50-54 and 55-59 in 1960, 1965 and 1970. The generalization of the results of such an analysis is hampered by incomplete follow-up of the participants in a cohort study. Therefore the groups of men studied during follow-up need not to be representative for the population at large. In this study, however, the men who did not participate in the dietary survey in 1965 or 1970 did not differ from the participants in these surveys with respect to their energy intake in 1960. Therefore that type of analysis was done.

The decrease in energy intake during 10 years of follow-up can only partly be explained by the increase in the percentage of men, on a prescribed diet, because the energy intake of the 479 men, who were not on a prescribed diet and who participated in all three surveys, decreased their energy intake also by about 450 Kcal (Table 7). The decrease in energy intake can

-11-

be explained only for a small part by aging because only in 1970 the oldest men, aged 65-69, had a significantly lower energy intake of about 200 Kcal compared to the younger men (Table 7).

Men aged 50-54 and 55-59 participated in all three surveys. They decreased their energy intake from 1960 to 1970 by about 300 Kcal (Table 7). Therefore it seems reasonable to suggest that the decrease in energy intake is mainly due to a secular trend. That decrease may be the result of a decrease in energy expenditure due to a continuous automation and mechanization that occurred in the 1960's.

The decrease in energy intake during 10 years of follow-up was due to a lower intake of all macronutrients except animal protein and alcohol. The most spectacular decreases were observed in the intake of vegetable protein and polysaccharides. The intake of vegetable protein decreased from 38 to 27 g and that of polysaccharides from 203 to 141 g. The intake of animal protein was rather stable during 10 years of follow-up. The alcohol intake doubled during that period but in 1960 the alcohol intake contributed only about 1% to energy intake. These results show that large changes can occur in energy and macronutrient intake during 10 years of follow-up. Such changes should be taken into account when dietary variables are analysed in relation to chronic disease incidence.

-12-

Only in a few cohort studies on relationships between risk characteristics and cardiovascular disease, was information gathered on food intake. In the late 1950's food intake data were collected in a subsample of men from the Framingham Study and of all men participating in the Western Electric Study from Chicago (15, 16). In these studies, as in the Zutphen Study, the cross-check dietary history method was used. In spite of the fact that the same method is used, systematic differences in energy and macronutrient intake may be present between the studies compared. When the macronutrient intakes expressed as percentage energy intake are compared, the influence of systematic differences is small, assuming that under or overestimation of macronutrient intake is similar for the different macronutrients.

Although the average energy intake was similar among the Dutch and American men surveyed, several differences were observed in macronutrient intake (Table 8). The diet of the Dutchmen contained on an average less animal protein, oligosaccharides, alcohol and dietary cholesterol but more vegetable protein, polyunsaturated fat and polysaccharides than that of their American counterparts.

Dietary fiber intake data are not reported for the major studies examining relationships between nutrient intake data and cardiovascular diseases. Therefore, the Zutphen data will be

compared with those from some other studies in which dietary fiber was defined in the same way as in the Zutphen Study and who were carried out in the 1970's (17, 18, 19). The average dietary fiber intake observed in the different studies varied between 17 and 31 g (Table 9). In these studies also large differences in energy intake were found (1898-3113 Kcal). These differences may be due to differences in methods used for estimating food intake. The differences in energy intake can be taken into account by expressing the dietary fiber intake per 1000 Kcal. The average dietary fiber content of the diet in studies from Denmark, England and The Netherlands amounted to 9 g/1000 Kcal (17, 18, 19). The dietary fiber content of the diet of a Finnish population was substantially higher (13 g/1000 Kcal) (18).

During 10 years of follow-up the dietary fiber intake of the Zutphen men decreased from 30 to 23 g and from 10 g/1000 Kcal to 9 g/1000 Kcal. A very small decrease (21.7 to 21.2) in dietary fiber intake was also observed in the National Food Surveys carried out in 1961 and 1971 in the United Kingdom (20).

From these results it may be concluded that in the 1970's the dietary fiber intake amounted to about 9 g/1000 Kcal in populations surveyed in Denmark, England and The Netherlands. In The Netherlands, a large decrease in dietary fiber intake was observed during the 1960's, but this decrease was considerably smaller, when the dietary fiber intake was expressed per 1000 Kcal.

Acknowledgements

A longitudinal study requires the cooperation of a large number of people. I would like to thank the Zutphen men and their wives who participated enthusiastically in the dietary surveys. I am very much indebted to the late Prof. Dr. F.S.P. van Buchem, who was the principal investigator of the study in the period 1960-1975, Prof. Dr. C. den Hartog and Dr. Th.F.S.M. van Schaik, who supervised the dietary surveys. The dietary data were recoded by the dieticians H.A. Kenter and H. Kosten-Zoethout. C. de Lezenne Coulander, M.Sc. helped in correcting and storing the dietary data on magnetic tape. Finally, I would like to thank my colleagues of the Laboratory of Physiological Hygiene, School of Public Health, Minneapolis, Minnesota, for their support during data analyses.

References

1. Keys, A., Aravanis, C., Blackburn, H., Bucher, F.S.P. van, Djordjevic, B.S., Dantas, A.S., Fidanza, F., Karvonen, M.J., Kimura, N., Lekos, D., Monti, M., Puddu, V., Taylor, H.L.
Epidemiological studies related to coronary heart disease:
Characteristics of men aged 40-59 in seven countries.
Acta Med Scand 1967; 460: Suppl.
2. Keys, A.
Coronary heart disease in seven countries.
Circulation 1970; 41: Suppl. 1
3. Keys, A.
Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease.
Cambridge, Massachusetts, and London, England, Harvard University Press, 1980.
4. Bramlage, C.A.A.
Gezondheid en ziekte te Zutphen.
Leiden, 1962 (thesis).
5. Burke, B.S.
The dietary history as a tool in research.
J. Am. Diet. Assoc. 1947; 25: 1041-1046
6. Hautvast, J.G.A.J.
Commissie uniforme codering voedingsenquêtes: Ontwikkeling van een systeem om gegevens van voedingsenquêtes met behulp van de computer te verwerken.
Voeding 1975; 36: 356-360
7. Haar, F. van der, Kromhout, D.
Food intake, nutritional anthropometry and blood chemical parameters in 3 selected Dutch schoolchildren populations.
Wageningen, The Netherlands, H. Veenman & Zonen B.V., 1978 (Thesis).
8. Trowell, H.
Ischemic heart disease and dietary fiber.
Am. J. Clin. Nutr. 1972; 25: 926-932
9. Trowell, H. Southgate, D.A.T., Molever, T.M.S., Leeds, A.R., Cassull, M.A., Jenkins, D.J.A.
Dietary fiber redefined.
Lancet 1976; 1: 967
10. Southgate, D.A.T.
The analysis of dietary fiber.
In: *Fibre in Human Nutrition*, New York and London, Plenum Press, 1976, pp. 31-72.
11. McCance, R.A., Widdowson, E.M.
The chemical composition of foods
Special Report Series MRC No 297, London, 1960

18. International Agency for Research on Cancer. Intestinal Microecology Group.

Enzymatic determination of the indigestible residue (dietary fibre) content of human foods.

J.Sci.Food. Agric. 1975; 26: 1461-1468

13. Southgate, D.A.T.

The definition and analysis of dietary fibre.

Nutr.Rev. 1977; 35: 31-37

14. Dixon, W.J., Brown, M.B.

BMDP-79 Biomedical Computer Programs.

P-series, Berkeley, Los Angeles, London, University of California Press, 1979

15. Kannel, W.B., Gordon, T.

The Framingham Study: An Epidemiological Investigation of

Cardiovascular Disease. Section 24: The Framingham Diet Study:

Diet and the Regulation of Serum Cholesterol.

U.S. Government Printing Office, 1970.

16. Paul, O., Lepper, M.H., Phelan, W.H., Dupertuis, G.W., MacMillan, A., McKean, H., Park, H.

A longitudinal study of coronary heart disease.

Circulation 1963; 28: 20-31

17. Kromhout, D.

Voeding als onderdeel van hygiënische maatregelen ten behoeve van preventie van hart en vaatziekten.

Voeding 1977; 58: 287-306

Dietary fibre, transit-time, faecal bacteria, steroids, and colon cancer in two Scandinavian populations.

Lancet 1977; 2: 207-211

19. Bingham, S., Cummings, J.H., McNeil, N.I.

Intakes and sources of dietary fiber in the British populations.

Am.J.Clin.Nutr. 1979; 32: 1313-1319

20. Southgate, D.A.T., Bingham, S., Robertson, J.

Dietary fibre in the British diet.

Nature 1978; 274: 51-52

Table 2: Percentage Energy Intake From Macronutrients in Middle-Aged Men in Zutphen During 10 Years of Follow-up

Year	1960	1965	1970
Age	#0-59	45-64	50-64
Number	871	719	615
Statistic	m $\pm$ s.d.	m $\pm$ s.d.	m $\pm$ s.d.
Vegetable protein (ZE)	4.9 $\pm$ 0.9	4.4 $\pm$ 0.9++	4.2 $\pm$ 0.8+++
Animal protein (ZE)	6.9 $\pm$ 2.1	7.5 $\pm$ 2.0+++	8.4 $\pm$ 2.0+++
Total protein (ZE)	11.9 $\pm$ 1.9	11.9 $\pm$ 1.9	12.6 $\pm$ 2.0+++
Saturated fat (ZE)	17.5 $\pm$ 3.1	18.5 $\pm$ 3.3+++	17.1 $\pm$ 3.0+++
Monounsaturated fat (ZE)	18.2 $\pm$ 2.8	19.0 $\pm$ 3.0+++	17.8 $\pm$ 2.9+++
Polysaturated fat (ZE)	5.9 $\pm$ 1.5	6.4 $\pm$ 2.0+++	6.9 $\pm$ 2.2+++
Total fat (ZE)	42.2 $\pm$ 5.3	44.6 $\pm$ 5.6+++	42.1 $\pm$ 5.5+++
Oligosaccharides (ZE)	18.2 $\pm$ 5.7	18.7 $\pm$ 6.0	20.6 $\pm$ 5.9+++
Polysaccharides (ZE)	26.5 $\pm$ 5.4	22.9 $\pm$ 4.7+++	21.8 $\pm$ 4.5+++
Total carbohydrates (ZE)	44.7 $\pm$ 5.7	41.5 $\pm$ 6.2+++	42.5 $\pm$ 6.1+++
Alcohol (ZE)	1.0 $\pm$ 2.7	1.7 $\pm$ 3.0+++	2.6 $\pm$ 4.0+++
Dietary cholesterol (mg/Mcal)	143.2 $\pm$ 62.4	160.0 $\pm$ 62.0+++	163.1 $\pm$ 64.0
Dietary fiber (g/Mcal)	10.0 $\pm$ 2.6	9.0 $\pm$ 2.5+++	9.0 $\pm$ 2.5

See footnote Table 1

Table 3: Energy Intake to Dietary Prescription in Middle-Aged Men in Zutphen During 10 Years of Follow-up .

Prescribed Diet	1960			1965			1970		
	n	m	s.d.	n	m	s.d.	n	m	s.d.
No.	809	3089	638	648	2960	665	541	2628	516
Yes	62	2497	718+++	71	2555	642+++	74	2215	486+++
Total	871	3046	661	719	2920	673	615	2579	529

n=number, m=mean, s.d.=standard deviation

Statistically significant differences: $+++ p < .001$

Table 1: Energy and Macronutrient Intake in Middle-Aged Men in Zutphen During 10 Years of Follow-up

Statistic	1960		1965		1970	
	m	s.d.(1)	m	s.d.	m	s.d.
Age	40-59		45-64		50-69	
Number	871		719		615	
Body Weight (kg)	72.6 ± 9.7		75.4 ± 9.6†††(2)		76.0 ± 9.8†††(3)	
Total energy (MJ)	12.7 ± 2.8		12.2 ± 2.8†††		10.8 ± 2.2†††	
Total energy (Kcal)	3046 ± 661		2920 ± 673†††		2579 ± 529†††	
Total energy/kg						
body weight (Kcal/kg)	42.8 ± 11.0		39.6 ± 10.9†††		34.5 ± 8.3†††	
Vegetable protein (g)	38.2 ± 11.4		31.8 ± 9.2†††		26.7 ± 7.4†††	
Animal protein (g)	51.8 ± 16.1		53.7 ± 15.6††		53.7 ± 14.2	
Total protein (g)	89.4 ± 19.5		85.5 ± 18.9†††		80.4 ± 17.2†††	
Saturated fat (g)	59.4 ± 16.8		60.2 ± 18.3		49.3 ± 13.7†††	
Monounsaturated fat (g)	61.6 ± 16.8		61.8 ± 18.1		51.1 ± 13.7†††	
Polysaturated fat (g)	20.0 ± 6.6		20.9 ± 8.1††		19.8 ± 7.3†††	
Total fat (g)	143.1 ± 36.8		145.2 ± 40.1		120.9 ± 30.0†††	
Oligosaccharides (g)	138.9 ± 52.5		137.3 ± 56.0		133.6 ± 49.1†	
Polysaccharides (g)	203.0 ± 65.6		166.8 ± 51.0†††		140.8 ± 40.9†††	
Total carbohydrates (g)	341.9 ± 90.8		304.1 ± 85.3†††		274.4 ± 71.5†††	
Alcohol (g)	4.1 ± 11.1		6.9 ± 12.6†††		9.4 ± 13.9†††	
Dietary cholesterol (mg)	428.0 ± 189.6		458.3 ± 183.5†††		416.8 ± 172.4†††	
Dietary fiber (g)	30.4 ± 9.7		26.0 ± 8.0†††		22.9 ± 7.0†††	

l. m + s.d. = mean + standard deviation

2. comparison between 1965 and 1960

3. comparison between 1970 and 1965

increase	p-value	decrease
↑	$.01 < p < .05$	↓
↑↑	$.001 < p < .01$	↓↓
↑↑↑	$p < .001$	↓↓↓

Table 5: Energy and Macronutrient Intake of 479 Middle-aged Men in Zutphen Who Were Not on a Prescribed Diet

Year	1960	1965	1970
Age	40-59	45-64	50-69
Number	479	479	479
Statistic	m ± s.d.	m ± s.d.	m ± s.d.
Body weight (kg)	72.5 ± 9.5	75.4 ± 9.7+++	76.3 ± 9.9+++
Total energy (MJ)	13.0 ± 2.6	12.6 ± 2.7+++	11.1 ± 2.1+++
Total energy (Kcal)	3113 ± 618	3003 ± 645+++	2650 ± 498+++
Total energy/kg			
body weight (Kcal/kg)	43.7 ± 10.3	40.6 ± 10.7+++	35.3 ± 8.0+++
Vegetable protein (g)	38.9 ± 11.4	32.8 ± 9.0+++	27.3 ± 7.3+++
Animal protein (g)	52.0 ± 15.6	54.1 ± 14.8++	53.7 ± 13.3
Total protein (g)	90.8 ± 18.4	86.9 ± 18.2+++	81.0 ± 16.1+++
Saturated fat (g)	60.1 ± 15.6	61.7 ± 16.7+	51.0 ± 12.4+++
Monounsaturated fat (g)	62.9 ± 15.9	64.5 ± 17.5+	53.0 ± 12.2+++
Polyunsaturated fat (g)	20.8 ± 6.4	21.9 ± 7.6+++	20.2 ± 7.1+++
Total fat (g)	143.6 ± 34.3	150.2 ± 37.9+++	124.9 ± 27.2+++
Oligosaccharides (g)	142.5 ± 45.3	140.5 ± 51.2	138.4 ± 48.7
Polysaccharides (g)	209.9 ± 63.9	172.4 ± 50.0+++	144.3 ± 40.3+++
Total carbohydrates (g)	352.4 ± 84.3	312.9 ± 82.1+++	282.7 ± 69.8+++
Alcohol (g)	3.5 ± 9.9	6.5 ± 12.8+++	9.5 ± 13.6+++
Dietary cholesterol (mg)	414.7 ± 179.1	452.6 ± 171.7+++	423.5 ± 171.7+++
Dietary fiber (g)	31.3 ± 9.6	26.7 ± 7.8+++	23.3 ± 6.9+++

See footnote Table 1

Table 4: Energy Intake According to Age in Middle-Aged Men in Zutphen During 10 Years of Follow-up

Age Category	1960			1965			1970		
	n	m	s.d.	n	m	s.d.	n	m	s.d.
40-44	177	3096	660						
45-49	234	3169	680	143	2993	640			
50-54	228	3018	676	201	2997	707	137	2629	572
55-59	232	2914	603	174	2914	632	178	2715	553
60-64				172	2813	646	160	2549	508
65-69							140	2392	411
Total	871	3046	661	719	2920	673	615	2579	529

n=number, m=mean, s.d.=standard deviation

Statistically significant differences:

	1960			1965			1970		
	40 vs 55	p = .004		45 vs 60	p = .014		50 vs 65	p < .001	
	45 vs 50	p = .018		50 vs 60	p = .010		55 vs 60	p = .004	
	45 vs 55	p < .001					55 vs 65	p < .001	
							60 vs 65	p = .004	

Table 6: Percentage Energy From Macronutrients of
479 Middle-aged Men in Zutphen Who Were Not on a Prescribed Diet

Year	1960	1965	1970
Age	40-59	45-64	50-69
Number	479	479	479
Statistic	m ± s.d.	m ± s.d.	m ± s.d.
Vegetable protein (ZE)	5.0 ± 0.9	4.4 ± 0.8+++	4.1 ± 0.8+++
Animal protein (ZE)	6.8 ± 1.9	7.3 ± 1.8+++	8.2 ± 1.7+++
Total protein (ZE)	11.8 ± 1.6	11.7 ± 1.7	12.3 ± 1.6+++
Saturated fat (ZE)	17.4 ± 2.8	18.5 ± 3.0+++	17.3 ± 2.7+++
Monounsaturated fat (ZE)	18.2 ± 2.4	19.3 ± 2.8+++	18.0 ± 2.6+++
Polysaturated fat (ZE)	6.0 ± 1.4	6.5 ± 1.6+++	6.9 ± 2.0++
Total fat (ZE)	42.1 ± 4.5	45.0 ± 5.1+++	42.4 ± 4.8+++
Oligosaccharides (ZE)	18.4 ± 4.8	18.6 ± 5.2	20.7 ± 5.6+++
Polysaccharides (ZE)	26.8 ± 5.2	23.0 ± 4.5+++	21.8 ± 4.4+++
Total carbohydrates (ZE)	45.2 ± 5.3	41.6 ± 5.7+++	42.5 ± 5.6+++
Alcohol (ZE)	0.8 ± 2.2	1.6 ± 2.9+++	2.6 ± 3.7+++
Dietary cholesterol (mg/kcal)	135.3 ± 56.5	154.2 ± 59.5+++	161.0 ± 61.5+
Dietary fiber (g/kcal)	10.1 ± 2.3	9.0 ± 2.4+++	8.9 ± 2.3

See footnote Table 1

Table 7: Energy Intake According to Age in 479 Middle-aged Men in Zutphen
Who Were Not on a Prescribed Diet During 10 Years of Follow-up

Age Category	1960		1965		1970	
	n	m s.d.	n	m s.d.	n	m s.d.
40-44	113	3110 626				
45-49	143	3132 652	113	3036 645		
50-54	122	3102 660	143	3051 699	113	2637 509
55-59	101	3030 494	122	3001 589	143	2787 526
60-64			101	2902 627	122	2624 482
65-69					101	2448 387
Total	479	3113 618	479	3003 645	479	2650 488

n=number, m=mean, s.d.=standard deviation

Statistically significant differences:

1960	1970
45 vs 55 p = .049	50 vs 65 p < .001
	55 vs 60 p = .01
	55 vs 65 p < .001
	60 vs 65 p = .003

Table 8: Energy and Macronutrient Intake in Three Cohort Studies
on Cardiovascular Disease Epidemiology in Middle-aged Men

Place	Zutphen	Framingham	Chicago
Year	1960	1957-1960	1957
Age	40-59	37-69	40-55
Number	871	437	1885
Body weight (kg)	72.6	75.4	77.7
Total energy (Kcal)	3046	3156	3168
Total energy/kg			
body weight (Kcal/kg)	42.8	41.9	40.8
Vegetable protein (ZE)	4.9	3.8	3.5
Animal protein (ZE)	6.9	11.9	11.4
Total protein (ZE)	11.9	15.7	14.9
Saturated fat (ZE)	17.5		16.8
Monounsaturated fat (ZE)	18.2		19.6
Polyunsaturated fat (ZE)	5.9		4.0
Total fat (ZE)	42.2	38.8	43.1
Oligosaccharides (ZE)	18.2	21.5	
Polysaccharides (ZE)	26.5	19.9	
Total carbohydrates (ZE)	44.7	41.4	38.4
Alcohol (ZE)	1.0	4.1	3.5
Dietary Cholesterol (mg/Mcal)	143	223	238

Table 9: Daily Total Energy and Dietary Fiber Intake in Dietary Surveys Carried Out in Adults
Between 1960 and 1977

Country	Netherlands			Netherlands	Denmark	Finland	England	England
Town	Zutphen			Total	Copenhagen	Kuopio	Cambridgeshire	National
				Population				Sample
Year	1960	1965	1970	1973	1975	1975	1977	1976
Sex	M	M	M	M + F	M	M	M + F	M + F
Age	40-59	45-64	50-69	-	55-64	55-64	20-80	-
Number	871	719	615	-	12	13	63	7000
Method	D.H.	D.H.	D.H.	F.B.	D.P.T.	D.P.T.	P.W.	F.P.R.
Reference	present study			17	18	18	19	19
Total energy (Kcal)	3046	2920	2579	3113	1898	2455	2180	2225
Dietary fiber (g)	30.4	26.0	22.9	26.5	17.2	30.9	19.9	19.7
Dietary fiber (g/Mcal)	10.0	9.0	9.0	8.5	9.1	12.6	9.1	8.9

D.H. = Cross-check dietary history

F.B. = Food balance sheet data

D.P.T. = Duplicate portion technique, one day food collection and chemical analysis

P.W. = Precise weighing, seven day record

F.P.R. = Food purchase record of seven days

AbstractENERGY AND MACRONUTRIENT INTAKE IN LEAN AND OBESE MIDDLE-AGED MEN
(THE ZUTPHEN STUDY)^{1, 2}

Running title: Energy, macronutrient intake and obesity

Daan Kromhout Ph.D., M.P.H.^{3, 4}

Relationships between dietary variables and indicators of body fatness were examined in a cohort of 871 middle-aged men in Zutphen, The Netherlands. Men in the highest quartile of the sum of two skinfolds or the Quetelet Index distribution consumed on average 300-400 Kcal less than men in the lowest quartile. Univariate analyses showed that the lower intake of the men in the highest quartiles was occasioned by a lower intake of almost all the macronutrients except alcohol. Multivariate analyses confirmed the inverse relationship between energy intake per kg body weight and indicators for body fatness, and the positive relationship between alcohol and these indicators. It is concluded that obese middle-aged men have a lower energy intake but a higher alcohol intake than their lean counterparts.

Key words: food intake, energy, alcohol, obesity.

1. From the Institute of Social Medicine, State University of Leiden, P.O. Box 9605, 2300 RC Leiden, The Netherlands
2. Supported by grants from Netherlands Organization for Food and Nutrition Research TNO, Netherlands Nutrition Council and United States Public Health Service (HE 05471 and HE 04697).
3. Lecturer in human nutrition and epidemiology
4. This research was partly carried out during Dr. Kromhout's tenure of a fellowship from the Netherlands Organization for the Advancement of Pure Research (ZWO) at the Laboratory of Physiological Hygiene, School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis, U.S.A. (Director Dr. H. Blackburn) in 1980-1981

INTRODUCTION

Obese individuals in affluent cultures have generally a lower energy intake than their lean counterparts (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). It is not known however, if this difference in energy intake is reflected in different intake of protein, fat, carbohydrate, alcohol, dietary cholesterol or dietary fiber. We have explored this issue in a population-based sample. Results are reported on relationships between energy, macro-nutrient intake, body fatness and mass, in 871 men, aged 40-59, in the town of Zutphen, The Netherlands.

METHODS

Since 1960 a longitudinal investigation has been carried out into the relationships between habitual diet, other risk characteristics and the incidence of cardiovascular diseases in middle-aged men from the town of Zutphen, The Netherlands. The Zutphen Study is carried out under the auspices of the Nutrition and Atherosclerosis Committee of The Netherlands Nutrition Council (chairman: Professor Dr. C. den Hartog) and forms the Dutch contribution to the Seven Countries Study (8, 9, 10).

In 1960 a random sample was selected of 1,088 men born between 1900 and 1919 and residing for at least 5 years in Zutphen.

Of these 1,088 men, 919 (84.5%) were medically examined and 1,049 (96.4%) participated in the dietary survey. Those who in 1960 participated in both the medical examination and the dietary survey were 871.

When standing height and body weight were measured the men wore trousers and socks only. Standing height was measured to the nearest centimeter on a wooden stadiometer. Body weight was measured to the nearest kilogram on a balance (Krupps) having a maximal capacity of 125 kg.

Standing height and body weight were measured by a trained staff according to a standardized protocol described elsewhere (8).

Two skinfold thicknesses were taken with a Harpenden caliper on the right side of the body. The triceps skinfold was measured halfway between the acromion and the olecranon, and the subscapular skinfold taken just below the tip of the scapula. Triplicate measurements were made according to a standardized protocol (8). Only the last measurement was recorded to the nearest mm and all were made by one experienced physician.

Food intake data were collected by the cross-check dietary history method (11). This method provides information about the usual food consumption pattern six to 12 months preceding the interview. The cross-check dietary history method was adapted to the Dutch situation in a way described in detail earlier (12). The interviews were made by six experienced dietitians during the months of May, June and July. The dietitians recorded whether the participant followed a special diet prescribed by his family physician or specialist.

In 1978 and 1979 two dietitians recoded the food intake data according to the Uniform Food Encoding (U F E) system recently developed in The Netherlands (13). Thereafter the food intake data were converted into energy and macronutrients by using the U F E food table an extended computerized version of the Netherlands food table (14). That food table contained the energy and nutrient composition of foods in the 1960's.

The statistical analyses were carried out on the P D P 11/70 computer of the Laboratory of Physiological Hygiene, School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota. The 1979 edition of the BMDP package programs was used (15). Statistical differences between groups were determined by two sample t-tests, but differences in alcohol intake between groups were determined by the Wilcoxon-test because the alcohol intake did not follow a Gaussian distribution. Correlation and stepwise multiple regression analyses were also made.

RESULTS

Of the 871 men 62 were on a special diet and were excluded from the statistical analyses. The average height and weight of the remaining men were 1.74 m and 72.6 kg respectively, resulting in an average Quetelet Index (weight/height²) of 24.1 kg/m² (Table 1). A Quetelet Index of 27 corresponding to about 25% body fat, is often taken as a cut-off value for overweight (16, 17). According to this criterion, 10.7% of the Zutphen men could be classified as overweight. A sum of two skinfolds of 36 mm has been suggested as a cut-off value for obesity (16). According to this criterion, 11.4% of the men could be classified as obese.

In epidemiological studies the Quetelet or Body Mass Index and the sum of two skinfolds are both used as indicators of body fatness (16, 17, 18, 19, 20, 21). In the Zutphen Study the correlation coefficient between the Quetelet Index and the sum of two skinfolds was 0.69, meaning that about half the variance in one indicator can be "explained" by the other. This implies that they are not measuring the same phenomena. Therefore relationships between body fatness, energy and macronutrient intake were examined for each indicator.

Men in the lowest and highest quartile of the sum of two skinfolds and Quetelet Index distributions were called "lean" and "obese" respectively. Men in the highest quartile of the sum of two skinfolds distribution consumed 400 Kcal less than men in the lowest quartile (Table 2). The energy intake per kg body weight amounted to 35.8 in the obese and to 50.9 in the lean men. These differences were reflected in a statistically significantly lower intake of all macro-

nutrients in the obese men, except for animal protein, alcohol and dietary cholesterol. The intake of alcohol in the obese men was about twice as high as that in the lean. The sum of two skinfolds was significantly inversely related with energy, energy per kg body weight and with all macronutrients except animal protein, alcohol and dietary cholesterol (Table 3). The alcohol intake was significantly positively related to the sum of skinfolds.

The men in the highest quartile of the Quetelet Index distribution consumed almost 300 Kcal less than the men in the lowest quartile (Table 2). The energy intake per kg body weight amounted to 35.7 in the obese and to 51.4 in the lean. The differences in macronutrient intake between the men in the highest quartile compared to those in the lowest, pointed generally in the same direction as those for the sum of skinfolds, although the differences tended to be smaller and less often reached statistical significance. Also, the correlation coefficients between Quetelet Index, energy, energy per kg body weight and macronutrients were similar but smaller than those between the sum of skinfolds and dietary variables (Table 3).

The intake of energy and macronutrients is generally lower in obese men than in lean with the exception of alcohol. Obese men consumed about twice as much alcohol as the lean. In order to estimate the contributions of macronutrients to indicators of body fatness relative to energy, stepwise multiple regression analyses were made, using the sum of two skinfolds or the Quetelet Index as dependent variables and age, energy intake per kg body weight, animal and vegetable protein, saturated, monounsaturated and polyunsaturated fat, oligosaccharides, polysaccharides, dietary cholesterol and dietary fiber as independent variables.

DISCUSSION

The energy intake per kg body weight was inversely related to the sum of skinfolds (Table 4). The intake of saturated and polyunsaturated fat, oligosaccharides, polysaccharides and alcohol were positively related to the sum of skinfolds. These independent variables together "explained" 44% (R^2) of the variance in the sum of skinfolds. The energy intake per kg body weight was also inversely related to the Quetelet Index (Table 5). The intake of monounsaturated and saturated fat, polysaccharides, oligosaccharides, alcohol and age were positively related to the Quetelet Index. These independent variables together "explained" 64% of the variance in the Quetelet Index. The amount of variance explained by the dietary variables and age was about 50% higher for the Quetelet Index than for the sum of skinfolds.

The results of this study show that middle-aged men in the highest quartile of the sum of skinfolds or Quetelet Index distribution consumed on average 300-400 Kcal less than men in the lowest quartile. These results correspond well to those of studies showing that obese persons have a lower energy intake than their lean counterparts (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

Strong inverse relationships were observed between individual energy intake per kg body weight and the sum of two skinfolds ($r = -0.55$) and between the energy intake per kg body weight and the Quetelet Index ($r = -0.54$). In population comparisons of the Seven Countries Study, a strong inverse relationship ($r = -0.75$) was noted between the average energy intake per kg body weight of a population and its median sum of skinfolds among 14 cohorts at base line (9). Similarly, longitudinal trends, examined over 10 years follow-up of the Zutphen men showed that an average 10-year increase of 4 kg of body weight was paralleled by an average decrease in energy intake from 43 Kcal per kg body weight to 35 (12). Thus, the results from cross-sectional studies within and between populations, and from the Zutphen longitudinal study all showed strong inverse relationships between energy intake per kg body weight and indicators of body fatness. If energy intake per kg body weight is considered an index of physical activity (9), it can be concluded that obesity increases as physical activity decreases.

It has also been suggested that the increased prevalence and incidence of obesity in Western countries since the beginning of this century is due partly to a decreased intake of dietary fiber (22, 23).

This study showed that obese men had a lower intake of almost all macronutrients.

Multivariate analyses controlling for energy per kg body weight and other macronutrients, did not show a significant relationship between dietary fiber and body fatness.

In univariate analyses alcohol was the only macronutrient significantly and positively related to indicators of body fatness. This relationship persisted after multivariate analyses. Among the 92 men who drank at least one alcoholic beverage per day the prevalence of obesity based on the sum of skinfolds was 1.5 times as high as that of the 451 non-drinkers. The prevalence of obesity based on the Quetelet Index was three times as high as that of the men who drank at least one alcoholic drink per day compared to the non-drinkers. It is concluded that among middle-aged men alcohol intake is an important determinant of body fatness.

In other univariate analyses saturated, monounsaturated and polyunsaturated fat, oligosaccharides and polysaccharides were significantly inversely related to the sum of skinfolds or to the Quetelet Index. In multivariate analyses, however, the intake of saturated fat, oligosaccharides and polysaccharides were significantly positively related to both indicators of body fatness after the energy intake per kg body weight was taken into account. In addition polyunsaturated fat was significantly positively related to the sum of skinfolds and monounsaturated fat to the Quetelet Index. These results suggest that after controlling for energy intake per kg body weight saturated fat, oligosaccharides and polysaccharides are positively related to both indicators of body fatness.

The results of multivariate analyses using interrelated independent variables should be interpreted cautiously. Both univariate and multivariate analyses showed that energy intake per kg body weight was significantly inversely and alcohol significantly positively related to the indicators of body fatness. The other macronutrients were significantly inversely related to the indicators of body fatness in univariate analyses but significantly positively to these indicators in the multivariate analyses. The most conservative conclusion of these results is that energy intake per kg body weight and alcohol were important determinants of the indicators of body fatness and that no definite statement can be made about the relationships between the other macronutrients and the indicators of body fatness.

The major implication of these results may be that in weight reduction programs and health strategies more emphasis needs to be placed on increased physical activity than on reduced energy intake because obese people are already eating less than their lean counterparts.

ACKNOWLEDGEMENTS

A longitudinal study requires the cooperation of a large number of people. I would like to thank the Zutphen men and their wives who participated faithfully in the surveys. The enthusiasm with which the fieldwork team in Zutphen, especially E.B. Bosschieter, M.D., Mrs. A.H. Thomassen-Gysbers and Mrs. J. Brands-Thomassen, carried out the surveys is very much appreciated. I am very much indebted to the late Prof.Dr. F.S.P. van Buchem, who was the principal investigator of the study in the period 1960-1975, Prof.Dr. C. den Hartog and Dr. Th.F.S.M. van Schaik, who supervised the dietary surveys. The dietary data were recorded by the dietitians H.A. Kenter and H. Kosten-Zoethout. C. de Lezenne Coulander, M.Sc. helped in correcting and storing the dietary data on magnetic tape. Finally, I would like to thank my colleagues of the Laboratory of Physiological Hygiene, School of Public Health, Minneapolis, Minnesota, for their support during data analyses.

REFERENCES

1. Johnson, M.L., Burke, B.S., Mayer, J.
Relative importance of inactivity and overeating in the energy balance of obese high school girls.
Am.J.Clin.Nutr. 1956; 4: 37-44
2. Stefanik, P.A., Heald, F.P., Mayer, J.
Caloric intake in relation to energy output of obese and non-obese adolescent boys.
Am.J.Clin.Nutr. 1959; 7: 55-62
3. Maxfield, E., Konishi, F.
Patterns of food intake and physical activity in obesity.
J.Am.Diet.Ass. 1966; 49: 406-408
4. McCarthy, M.C.
Dietary and activity patterns of obese women in Trinidad.
J.Am.Diet.Ass. 1966; 48: 33-37
5. Cahn, A.
Growth and caloric intake of heavy and tall children.
J.Am.Diet.Ass. 1968; 55: 476-480
6. Lincoln, J.E.
Caloric intake, obesity and physical activity.
Am.J.Clin.Nutr. 1972; 25: 390-394

7. Wilkinson, P.W., Parkin, J.M., Pearson, G., Stron, H., Sykes, P.
Energy intake and physical activity in obese children.
Brit.Med.J. 1977; 1: 756

8. Keys, A., Aravanis, C., Blackburn, H., Van Buchem, F.S.P.,
Djordjevic, B.S., Dontas, A.S., Fidanza, F., Karvonen, M.J.,
Kimura, N., Lekos, D., Monti, M., Puddu, V., Taylor, H.L.
Epidemiological studies related to coronary heart disease:
Characteristics of men aged 40-59 in seven countries.
Acta Med Scand 1967; 460: Suppl.

9. Keys, A.
Coronary heart disease in seven countries.
Circulation 1970; 41: Suppl. 1

10. Keys, A.
Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary
Heart Disease, Cambridge, Massachusetts, and London, England, Harvard
University Press, 1980

11. Burke, B.S.
The dietary history as a tool in research.
J.Am.Diet.Ass. 1947; 23: 1041-1046

12. Kromhout, D.
Changes in energy and macronutrients in 871 middle-aged
men during ten years of follow-up (The Zutphen Study).
Submitted for publication

13. Hautvast, J.G.A.J.

Commissie Uniforme Codering Voedingsenquetes: Ontwikkeling van
een systeem om gegevens van voedingsenquetes met behulp van de
computer te verwerken.
Voeding 1975; 36: 356-360

14. Haar, F. van der, Kromhout, D.
Food intake, nutritional anthropometry and blood chemical parameters
in 3 selected Dutch school children populations.
Wageningen, The Netherlands, H. Veenman & Zonen B.V., 1978
(Thesis)

15. Dixon, W.J., Brown, M.B.
BMDP-79 Biomedical Computer Programs
P-series, Berkeley, Los Angeles, London, University of California
Press, 1979

16. Keys, A., Aravanis, C., Blackburn, H., Bucher, F.S.P. van, Buzina, R.,
Djordjevic, B.S., Fidanza, F., Karvonen, M.J., Menotti, A., Puddu, V.,
Taylor, H.L.
Coronary heart disease: overweight and obesity as risk factors.
Ann.Intern.Med. 1972; 77: 15-27

17. James, W.P.T.
Research on Obesity. A report of the DHSS/MRC group.
London, HMSO, 1976

18. Billewicz, W.Z., Kemsley, W.F.F., Thomson, A.M.
Indices of adiposity.

Brit.J.Prev.Soc.Med. 1962; 16: 183-188

19. Florey C. du V.

The use and interpretation of ponderal index and other weight/height ratios in epidemiological studies.

J.Chron.Dis. 1970; 23: 93-103

20. Keys, A., Fidanza, F., Karvonen, M.J., Kimura, N., Taylor, H.L.
Indices of relative weight and obesity.

J.Chron.Dis. 1972; 25: 329-343

21. Womersley, J., Durnin, J.V.G.A.

A comparison of the skinfold method with extent of "overweight" and various weight/height relationships in the assessment of obesity.

Brit.J.Nutr. 1977; 38: 271-284

22. Heaton, K.W.

Food Fibre as an obstacle to energy intake.

Lancet 1973; ii: 1418-1421

23. Van Itallie, T.B.

Dietary fiber and obesity.

Am.J.Clin.Nutr. 1978; 31: S45-S52

Table 1

Distributions of anthropometric variables in 809 middle-aged men in Zutphen, who were not on a prescribed diet in 1960.

Variable	n	m	s.d.	P25	P50	P75
Age (y)	809	49.9	5.5	45.0	49.0	54.0
Standing height (cm)	808	173.6	6.7	168.0	173.0	178.0
Body weight (kg)	808	72.6	9.5	66.0	72.0	78.0
Quetelet Index (kg/m ²)	807	24.1	2.7	22.2	24.1	25.7
Sum of two skinfolds (mm)	806	24.5	8.7	18.0	23.0	30.0
n = number				P25 = 25 th percentile		
m = mean				P50 = 50 th percentile		
s.d. = standard deviation				P75 = 75 th percentile		

Table 3

Correlation coefficients (r) between dietary variables and indicators for body fatness in 805 middle-aged men in Zutphen.

Dietary variable	Sum of two skinfolds	Quetelet Index
Total energy	-.274 ***	-.137 ***
Total energy/kg body weight	-.553 ***	-.537 ***
Vegetable protein	-.270 ***	-.115 ***
Animal protein	-.016	-.030
Total protein	-.176 ***	-.094 ***
Saturated fat	-.129 ***	-.068
Monounsaturated fat	-.212 ***	-.094 ***
Polyunsaturated fat	-.203 ***	-.087 *
Total fat	-.198 ***	-.089 *
Oligosaccharides	-.187 ***	-.180 ***
Polysaccharides	-.265 ***	-.105 ***
Total carbohydrates	-.302 ***	-.179 ***
Alcohol	.105 **	.161 ***
Dietary cholesterol	-.022	.033
Dietary fiber	-.211 ***	-.065

* .01 < P ≤ .05
 ** .001 < P ≤ .01
 *** P ≤ .001

Table 2

Body weight, energy and macronutrient intake in middle-aged men in Zutphen who were in the lowest or highest quartile of indicators for body fatness.

Number	Sum of two skinfolds		Quetelet Index	
	< P25 m ± s.d.	> P75 m ± s.d.	< P25 m ± s.d.	> P75 m ± s.d.
226	180	211		
Body weight (kg)	64.5 ± 6.8	80.5 ± 8.5 ***	62.5 ± 5.7	82.1 ± 7.5 ***
Total energy (Kcal)	3260 ± 615	2856 ± 593	3193 ± 606	2916 ± 652 ***
Total energy/kg body weight (Kcal/kg)	50.9 ± 9.8	35.8 ± 7.7 ***	51.4 ± 9.7	35.7 ± 8.1 ***
Vegetable protein (g)	41.3 ± 12.0	34.3 ± 9.7 ***	39.5 ± 11.3	35.3 ± 11.1 ***
Animal protein (g)	52.1 ± 16.4	51.0 ± 15.3	52.6 ± 15.5	51.0 ± 15.9
Total protein (g)	93.4 ± 19.8	85.2 ± 18.1 ***	92.0 ± 17.8	86.3 ± 18.7 **
Saturated fat (g)	61.9 ± 15.8	56.8 ± 15.9	61.3 ± 15.7	58.2 ± 17.8
Monounsaturated fat (g)	66.3 ± 15.8	57.8 ± 15.4 ***	64.6 ± 15.5	59.9 ± 16.4 **
Polyunsaturated fat (g)	21.9 ± 6.4	18.8 ± 6.0 ***	21.3 ± 6.0	19.4 ± 6.4 **
Total fat (g)	153.3 ± 34.2	135.3 ± 33.8 ***	149.4 ± 33.9	139.6 ± 37.0 **
Oligosaccharides (g)	148.8 ± 48.6	129.3 ± 51.9 ***	150.7 ± 48.9	126.4 ± 53.3 ***
Polysaccharides (g)	223.4 ± 69.0	184.1 ± 56.9 ***	212.9 ± 65.5	190.2 ± 63.3 ***
Total carbohydrates (g)	372.2 ± 87.0	313.5 ± 83.9 ***	363.6 ± 82.1	316.6 ± 91.7 ***
Alcohol (g)	3.2 ± 8.1	5.7 ± 18.4	3.0 ± 7.5	6.6 ± 17.7 **
Dietary cholesterol (mg)	436.7 ± 199.8	421.4 ± 180.6	429.0 ± 195.4	447.7 ± 204.5
Dietary fiber (g)	32.7 ± 10.6	28.4 ± 8.8 ***	30.8 ± 9.4	28.5 ± 9.1 *

P25 = 25th percentile
 P75 = 75th percentile
 m ± s.d. = mean ± standard deviation

increase P-value decrease
 ↑ .01 < P < .05 ↑
 ↑ ↑ .001 < P < .01 ↑↑
 ↑ ↑ ↑ P < .001 ↓↓↓

Table 4

Stepwise multiple regression of the sum of two skinfolds on dietary variables in 805 middle-aged men in Zutphen.

Independent variable	b	SE(b)	Standardized b	F to remove
Total energy/kg body weight	-.882	.040	-1.081	483.8
Saturated fat	.198	.018	.368	117.3
Polysaccharides	.033	.005	.249	41.3
Oligosaccharides	.031	.006	.177	31.7
Polysaturated fat	.149	.046	.108	10.4
Alcohol	.066	.021	.087	10.3
Intercept	36.159			
Multiple R	.662			

b = regression coefficient

SE(b) = standard error of the regression coefficient

Table 5

Stepwise multiple regression of the Quetelet Index on age and dietary variables in 805 middle-aged men in Zutphen

Independent variable	b	SE(b)	Standardized b	F to remove
Total energy/kg body weight	-.358	.010	-1.433	1268.6
Polysaccharides	.023	.001	.565	345.2
Oligosaccharides	.015	.001	.285	119.1
Saturated fat	.052	.006	.315	85.6
Monounsaturated fat	.051	.006	.308	68.7
Alcohol	.041	.005	.174	63.7
Age	.023	.011	.049	5.0
Intercept	24.962			
Multiple R	.798			

b = regression coefficient

SE(b) = standard error of the regression coefficient

Abstract

Information about anthropometric, dietary variables and serum cholesterol were collected in the Zutphen Study in 1960, 1965 and 1970. Relationships among those variables were analyzed both cross-sectionally and longitudinally. In all three years significant correlations were observed between body weight and serum cholesterol. Serum cholesterol was also significantly inversely related to energy intake per kg body weight in all three years after both univariate and multivariate analyses. The percentage energy intake from alcohol was significantly positively related to serum cholesterol in all three years after univariate analyses and in two of the three years after multivariate analyses. Changes in body weight during 5 and 10 years of follow-up were strongly positively related to changes in serum cholesterol during those periods. Multivariate analyses showed that a change of 1 kg in body weight was accompanied by a change in serum cholesterol of 2 mg/dl. Changes in dietary cholesterol per 1000 Kcal were weakly significantly related to changes in serum cholesterol during 10 years of follow-up.

Key words: body weight, energy intake per kg body weight, alcohol intake, dietary cholesterol, serum cholesterol

Body Weight, Diet and Serum Cholesterol

In 871 Middle-Aged Men During Ten Years of Follow-up
(The Zutphen Study)^{1, 2}

Running title: Body weight, diet and serum cholesterol

Daan Kromhout, Ph.D., M.P.H.^{3, 4, 5}

¹From the Institute of Social Medicine, State University of Leiden, P.O. Box 9605, 2300 RC Leiden, The Netherlands

²Supported by grants from Netherlands Organization for Food and Nutrition Research TNO, Netherlands Nutrition Council, and United States Public Health Service (HE 05471 and HE 04697)

³Lecturer in Human Nutrition and Epidemiology

⁴This research was partly carried out during Dr. Kromhout's tenure of a fellowship from the Netherlands Organization for the Advancement of Pure Research (ZWO) at the Laboratory of Physiological Hygiene, School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, U.S.A. (Director, Dr. H. Blackburn) in 1980-1981

⁵Address reprint requests to: Dr. Daan Kromhout, Institute of Social Medicine, State University of Leiden, P.O. Box 9605, 2300 RC Leiden, The Netherlands

Introduction

Several epidemiological studies, carried out in Western populations have not found significant relationships between the fatty acid composition of the diet and the serum cholesterol level (1, 2, 3, 4). Some epidemiological studies reported a significant relationship between the fatty acid composition of the diet and serum cholesterol, but those correlations are generally low (5, 6, 7).

These zero and low order correlations have been explained by

- the small range in fatty acid intake within Western populations (8)
- the large intraindividual variation in dietary variables and serum cholesterol (9, 10).

In several epidemiological studies, significant positive correlations were observed between body weight and serum cholesterol (4, 11, 12, 13, 14). In other studies such a relationship could not be observed (15, 16).

The Zutphen Study provides the opportunity to examine relationships between body weight, dietary variables and serum cholesterol both cross-sectionally and longitudinally. The results of this study are given in this paper.

Methods

Since 1960 a longitudinal investigation into the relationships between diet, other risk characteristics and the incidence of cardiovascular diseases has been carried out among middle-aged men from the town of Zutphen, the Netherlands. The Zutphen Study is carried out under auspices of the Nutrition and Atherosclerosis Committee (Professor Dr. C. den Hartog, chairman) of the Netherlands Nutrition Council and forms the Dutch contribution to the Seven Countries Study (11, 17, 18).

Zutphen is an old industrial town in the Eastern part of the Netherlands. In 1960 the number of inhabitants amounted to about 25,000. For the present study a random sample of 1088 men born between 1900 and 1919 and residing for at least 5 years in Zutphen, was selected. Of these 1088 men 919 (84.5%) were medically examined and 1049 (96.4%) participated in the dietary survey. The number of men aged 40 to 59 years who participated in 1960 in both the medical examination and the dietary survey amounted to 871. The medical examination and the dietary survey were repeated in 1965 and 1970. The number of men participating in these surveys amounted to 719 in 1965 and 615 in 1970. Forty-eight men died during the first 5 years of follow-up and 59 men during the second 5 years of follow-up. In 1965, 104 men and in 1970, 149 men did not participate in the survey due to illness, moving outside Zutphen, etc. Statistical significant differences were not observed between the men who did not participate in 1965 and 1970 compared to the participants with respect to their body weight, dietary variables and serum cholesterol in 1960.

When body weight was measured the men wore trousers and socks only. Body weight was measured to the nearest kilogram by a trained staff according to a standardized protocol (17). Two skinfold thicknesses were taken with a Harpenden Caliper at the right side of the body. The triceps skinfold was measured halfway between the acromion and the olecranon and the subscapular skinfold just below the tip of the scapula. Triplicate measurements were taken according to a standardized protocol (17). Only the result of the last measurement was recorded to the nearest mm. In 1960, all measurements were done by one physician. In 1965 and 1970, the skinfold thicknesses were measured by two physicians.

Fasting blood samples were collected in 1960 and non-fasting samples in 1965 and 1970. Serum cholesterol determinations were carried out in the laboratory of the Netherlands Institute for Nutrition (NIVV), Wageningen, the Netherlands. In 1960 and 1965 cholesterol determinations were done manually according to the Abell-Kendall method (19). In 1970 cholesterol was determined on an autoanalyser. After extraction with isopropanol (20) a color reaction took place according to Zlatkis et al (21). In 1960, 1965 and 1970 serum samples were exchanged between the Dutch laboratory and the Laboratory of Physiological Hygiene, Minneapolis, Minnesota, U.S.A., the coordinating center of the Seven Countries Study. In Minneapolis, cholesterol was determined according to the Anderson-Keys modification of the Abell-Kendall method (22). In 1960, 744 serum samples were exchanged and no statistically significant difference in serum cholesterol level was found between both laboratories. In 1965 and 1970 when 79 and 100 serum samples respectively were exchanged, the average serum cholesterol level was 10% higher in Wageningen compared to

Minneapolis. The Wageningen levels were corrected to the Minneapolis levels to make them comparable to the other cohorts in the Seven Countries Study.

Food intake data were collected by the cross-check dietary history method (23). This method provides information about the usual food consumption pattern during the 6 to 12 months preceding the interview. The cross-check dietary history method was adapted to the Dutch situation and carried out in the following way (24).

The spouse of the participant was interviewed concerning his usual food consumption pattern during weekdays and weekends. The first check consisted of estimating the average consumption of foods during a day or a week. The second check consisted of estimating the quantities of food bought during a week for the whole family. This test revealed yet undetected errors such as incorrect estimates. Finally, the participant himself was interviewed about his usual food consumption pattern outdoors. Based on this information the usual food consumption during an average weekday was calculated. The interviews with the spouse and the participant took 1 hour and 20 minutes respectively.

The interviews were done by dietitians trained by Dr. Th. F. S. M. van Schaik, the chief nutritionist responsible for the dietary surveys. The dietary data were collected during the months of May, June and July by six and nine dietitians in 1960, 1965 and 1970, respectively. The dietitians recorded whether the participant followed a special diet prescribed by his family physician or specialist. The most common prescribed diets were cellulose-reduced, sodium-reduced and diabetes diet.

In 1978 and 1979, two dietitians encoded the food intake data according to the Uniform Food Encoding (UFE) system recently developed in the Netherlands (25). Thereafter, the food intake data were converted in energy and macro-nutrients by using the UFE food table, an extended computerized version of the Netherlands food table (26), containing the energy and nutrient composition of foods in the 1960's.

The statistical analyses were done on the PDP 11/70 computer of the Laboratory of Physiological Hygiene, School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota. The 1979 edition of the BMDP package programs was used (27). The changes in anthropometric and dietary variables during 5 and 10 years of follow-up were tested for statistical significance by paired t-tests. Multiple regression analyses were done using serum cholesterol as the dependent variable and anthropometric and dietary variables as independent variables. These relationships were examined cross-sectionally in the data collected in 1960, 1965 and 1970. Also relationships between changes in anthropometric and dietary variables and serum cholesterol during five or ten year periods were examined. Men, who had any form of coronary heart disease as defined by Keys (11) or who were on a prescribed diet were excluded from these analyses. Relationships are called weakly statistically significant if $p < 0.05$ and strongly statistically significant if $p < 0.01$.

Results

The prevalence of coronary heart disease amounted to 1.6% in 1960, 8.1% in 1965 and 13.9% in 1970. The percentage of men who were on a prescribed diet increased from 7.1% in 1960 to 9.9% in 1965 and to 12.0% in 1970. The men with coronary heart disease and those who were on a prescribed diet were excluded from the statistical analyses. Of the remaining men complete data on body weight, diet and serum cholesterol were present of 751 men in 1960, 583 in 1965 and 480 in 1970.

In 1960 the average energy intake of the Zutphen men amounted to about 3000 Kcal/day (Table 1). Other characteristics of the diet were its high saturated fat content (about 18% of total energy intake) and its low alcohol content (1% of total energy intake). In dietary surveys carried out in middle-aged men from the U.S.A. in the late 1950's the energy and saturated fat intake were similar but the alcohol intake of the American men was higher (about 4% of total energy intake) than that of the Zutphen men (24).

Average serum cholesterol increased significantly by 7 mg/dl during 10 years of follow-up (Tables 1 and 2). This increase took place during the second 5 years of follow-up. Average body weight increased significantly by 3.5 kg during 10 years of follow-up. The largest increase was observed during the first five years of follow-up. Also a significant increase in the average sum of two skinfold thicknesses was observed during 10 years of follow-up. This overall increase consisted of a large increase during the first 5 years and a smaller decrease during the second 5 years of follow-up. The average decrease

in daily energy intake was significant and amounted to about 450 Kcal/day (15%) during 10 years of follow-up. A decrease of about 100 Kcal/day during the first 5 years was followed by a decrease of about 350 Kcal/day during the second 5 years. The daily energy intake per kg body weight decreased significantly and continuously during 10 years of follow-up and the overall decrease amounted to about 8 Kcal/kg body weight.

A significant decrease in percentage energy intake from vegetable protein and polysaccharides and a significant increase in percentage energy intake from animal protein, polyunsaturated fat and oligosaccharides were observed during 10 years of follow-up. Consistent changes in the percentage energy from saturated and monounsaturated fat did not occur during that period. The average dietary cholesterol intake per 1000 Kcal increased significantly and the average dietary fiber intake per 1000 Kcal decreased significantly during 10 years of follow-up.

In 1960, 1965 and 1970 positive correlations were observed between anthropometric measures and serum cholesterol (Table 3). The correlations between body weight and serum cholesterol did not improve if instead of body weight the Quetelet Index ($\text{weight}/\text{height}^2$) was used. The correlations between body weight and serum cholesterol were generally higher than those between the sum of two skinfold thicknesses and serum cholesterol. Energy intake was significantly inversely related to serum cholesterol. This relationship was stronger when energy intake was expressed per kg body weight. The alcohol intake expressed as percentage of energy intake was significantly positively related to serum cholesterol. Consistent relationships were not observed between fatty acid composition of the diet and serum cholesterol.

Multiple regression analysis confirmed the significantly inverse relationship between energy intake per kg body weight and serum cholesterol and in two of the three years the significantly positive relationship between the percentage energy intake from alcohol and serum cholesterol (Table 4). These relationships were independent of age. The multiple R amounted to 0.2, meaning that 4% of the variance of serum cholesterol could be accounted for by energy intake per kg body weight and percentage energy intake from alcohol.

Correlations coefficient were also calculated between changes in serum cholesterol, anthropometric and dietary variables during 5 and 10 years of follow-up (Table 5). The changes in body weight were positively significantly related to the changes in serum cholesterol. Similar, but weaker, correlations were observed between changes in the sum of two skinfold thicknesses and changes in serum cholesterol. Consistent inverse relationships were observed between changes in total energy intake and changes in serum cholesterol level. These relationships were stronger when total energy intake was expressed per kg body weight. Consistent positive relationships were observed between changes in dietary cholesterol and changes in serum cholesterol but not between changes in fatty acid composition of the diet and changes in serum cholesterol.

Multiple regression analyses showed that changes in serum cholesterol were related to changes in body weight (Table 6). Body weight itself during the baseline survey was not related to changes in serum cholesterol. A change in body weight of 1 kg was associated with a change in serum cholesterol of 2 mg/dl. Changes in dietary cholesterol per 1000 Kcal were weakly significantly related to changes in serum cholesterol during 10 years of follow-up.

Discussion

The diet-serum cholesterol-coronary heart disease hypothesis is still heavily debated (28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35). Antagonists of this hypothesis point out that within Western populations, statistically significant correlations between diet and serum cholesterol and between diet and coronary heart disease have not been shown. Although lowering of serum cholesterol through changes in the fatty acid composition of the diet did generally lead to a statistically significant decrease in coronary heart disease incidence, a statistically significant decrease in total mortality was not observed. In this paper, only relationships between dietary variables and serum cholesterol will be discussed.

The Seven Countries Study has shown that between populations, a strong positive correlation ($r = 0.89$) can be observed between saturated fat intake and serum cholesterol when the range in average percentage energy from saturated fat and the range in average serum cholesterol are wide (18). Similar strong positive correlations were found within a population of Tarahumara Indians in which the ranges of dietary cholesterol, total fat and serum cholesterol are wide (36). When the ranges in dietary variables and serum cholesterol are relatively small and the intraindividual variation in both dietary variables and serum cholesterol are large, e.g. in Western populations, zero or low order correlations will be observed between those variables (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). However, metabolic ward studies, carried out within Western populations under controlled condition have shown that changes in serum cholesterol level can be predicted from changes in the fatty acid and cholesterol composition of the diet (37, 38, 39). In those studies, a maximal variation in body weight of + or - 2 kg was allowed (39),

because weight changes are related to changes in serum cholesterol (40, 41, 42).

When relationships between fatty acid and cholesterol composition of the diet and serum cholesterol are studied in free-living populations, it is assumed that the individuals participating in those studies are in energy balance. Otherwise, the results can not be compared to those obtained in metabolic ward studies. In the present study, the mean increase in body weight during 10 years of follow-up and its standard deviation amounted to 3.5 and 4.7 kg respectively. This implies that in 95% of the cases the change in body weight varied between -5.7 and +12.7 kg. It can be concluded that the Zutphen men were not in energy balance. These results show that the assumption, that participants in epidemiological studies are in energy balance, may not be valid.

Multivariate analyses on the cross-sectional data from 1960, 1965 and 1970 showed that in all three years the total energy intake per kg body weight was significantly inversely related to serum cholesterol. In 1960 and 1970, the percentage energy from alcohol was significantly positively related to serum cholesterol. In the 1960 data from the Zutphen Study also a strong, inverse relationship between the energy intake per kg body weight and indicators for body fatness and a positive relationship between the percentage energy from alcohol intake and indicators for body fatness were observed (43). These results suggest that serum cholesterol and indicators for body fatness have common determinants.

In the Zutphen Study energy intake per kg body weight and percentage energy intake from alcohol were important determinants of body fatness

and serum cholesterol. Body weight and the sum of two skinfolds were also strongly related to serum cholesterol. The most likely explanation for these relationships seems to be that in a free-living, weight-gaining population, body weight and its dietary determinants are the most important determinants of serum cholesterol. These results do not contradict those from metabolic ward studies showing that under controlled conditions the fatty acid and cholesterol composition of the diet are the most important determinants of serum cholesterol. They show that in a free-living, weight-gaining Western population in which the range in dietary variables and serum cholesterol is relatively small and the intraindividual variation is large, body weight is the most important determinant of serum cholesterol.

Changes in body weight during 5 or 10 years of follow-up were positively significantly related to changes in serum cholesterol. A change in body weight of 1 kg. was associated with a 2 mg/dl change in serum cholesterol. If an obese individual decreases its weight by 10 kg a 20 mg/dl drop in serum cholesterol can be expected. The results of this analysis also support the hypothesis that body weight is an important determinant of serum cholesterol in a free-living weight-gaining population.

Changes in dietary cholesterol in contrast to changes in fatty acid composition of the diet, were weakly significantly related to changes in serum cholesterol. A similar relationship was observed in the Western Electric Study, but in this study also the fatty acid composition of the diet was significantly related to serum cholesterol (7).

From the results of this epidemiological study it may be concluded that in a free-living weight-gaining population of middle-aged men, body weight is the most important determinant of serum cholesterol. Evidence is also accumulating that in such a population dietary cholesterol is a determinant of serum cholesterol independent of body weight.

Acknowledgements

A longitudinal study requires the cooperation of a large number of people. I would like to thank the Zutphen men and their wives who participated faithfully in the surveys. The enthusiasm with which the fieldwork team in Zutphen, especially E.B. Boschieter, M.D., Mrs. A.H. Thomassen-Gysbers and Mrs. J. Brands-Thomassen, carried out the surveys is very much appreciated. I am very much indebted to the late Prof.Dr. F.S.P. van Buchem, who was the principal investigator of the study in the period 1960-1975, Prof.Dr. C. den Hartog en Dr. Th.F.S.M. van Schaik, who supervised the dietary surveys. The dietary data were recoded by the dietitians H.A. Kenter and H. Kosten-Zoethout. C. de Iezenne Coulander, M.Sc. helped in correcting and storing the dietary data on magnetic tape. Finally, the author would like to thank his colleagues of the Laboratory of Physiological Hygiene, School of Public Health, Minneapolis, Minnesota, for their support during data analyses.

References

1. Stulb SC, McDonough JR, Greenberg BG, Hames CG. The relationship of nutrient intake and exercise to serum cholesterol levels in white males in Evans County, Georgia. *Am J Clin Nutr* 1965;16:238-242.
2. Kahn HA, Medalie JH, Neufeld HN, Piss E, Balogh M, Groen JJ. Serum cholesterol: Its distribution and association with dietary and other variables in a survey of 10,000 men. *Israel J Med Sci* 1969;5:1117-1127.
3. Kannel WB, Gordon T (Eds.) The Framingham Study: An epidemiological investigation of cardiovascular disease. Section 24: The Framingham Diet Study: Diet and the regulation of serum cholesterol. US Govnt print off 1970.
4. Nichols AB, Paverscroft C, Lamphiear DE, Ostrander LD Jr. Independence of serum lipid levels and dietary habits. The Tecumseh Study. *J Am Med Ass* 1976;236:1948-1953.
5. Garcia-Palmieri MR, Tillotson J, Cordero E, Costas R Jr, Sorlie P, Gordon T, Kannel WB, Colon AA. Nutrient intake and serum lipids in urban and rural Puerto Rican men. *Am J Clin Nutr* 1977;30:2092-2100.
6. Kay RM, Sabry AI, Osima A. Multivariate analysis of diet and serum lipids in normal men. *Am J Clin Nutr* 1980;33: 2566-2572.
7. Shekelle RB, MacMillan Stryock A, Paul O, Lepper M, Stamler J, Liu S, Paynor WJ. Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease. The Western Electric Study. *N Engl J Med* 1981;304: 65-70.

8. Keys A. Dietary survey methods in studies of cardiovascular epidemiology. *Voeding* 1965;26:464-483.
9. Liu K, Stamler J, Dyer A, McKeever J, McKeever P. Statistical methods to assess and minimize the role of intra-individual variability in obscuring the relationship between dietary lipids and serum cholesterol. *J Chron Dis* 1978;31:399-418.
10. Jacobs DR Jr, Anderson JT, Blackburn H. Diet and serum cholesterol: do zero correlations negate the relationship? *Am J Epidemiol* 1979;110:77-87.
11. Keys A. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease, Cambridge, Massachusetts, and London, England, Harvard University Press, 1980.
12. Garcia-Palmeri MR, Oostas R Jr, Schiffman J, Colon AA, Torres R, Nazario E. Interrelationship of serum lipids with relative weight, blood glucose and physical activity. *Circulation* 1972;45:829-836.
13. Montoye HJ, Epstein FH, Kjelsberg MO. Relationship between serum cholesterol and body fatness. An epidemiologic study. *Am J Clin Nutr* 1966;18:397-406.
14. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP. Obesity, lipids and glucose tolerance. *The Framingham Study. Am J Clin Nutr* 1979;32:1238-1245.
15. Lewis IA, Olmsted F, Page IH, Lawry EV, Mann GV, Stare FJ, Hanig M, Lauffer MA, Gordon T, Moore FE. Serum lipid levels in normal persons. Findings of a co-operative study of lipoproteins and atherosclerosis. *Circulation* 1957;16:227-245.
16. Larsson B. Obesity. A population study of men, with special reference to development and consequences for health. Thesis, Gothenburg, 1978:76-82.
17. Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Buchem FSP van, Djordjevic BS, Dantas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Lekos D, Monti M, Puddu V, Taylor HL. Epidemiological studies related to coronary heart disease: Characteristics of men aged 40-59 in seven countries. *Acta Med Scand* 460 (Suppl), 1967.
18. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 42 (Suppl 1), 1970.
19. Abell AA, Levy BB, Brody BB, Kendall FE. A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and a demonstration of its specificity. *J Biol Chem* 1952;195:357-366.
20. Leffler HH. Estimation of cholesterol in serum. *Am J Clin Path* 1959; 31:310-313.
21. Zlatkis A, Zak B, Boyle AJ. A new method for the direct determination of serum cholesterol. *J Lab Clin Med* 1953;41:486-492.
22. Anderson JT, Keys A. Cholesterol in serum and lipoprotein fractions: Its measurement and stability. *Clin Chem* 1956;2:145-159.
23. Burke ES. The dietary history as a tool in research. *J Am Diet Ass* 1947;23:1041-1046.
24. Kronhout D. Changes in energy and macronutrients in 871 middle-aged men during ten years of follow-up (The Zutphen Study). *Am J Clin Nutr* 1983; 37:287-294.

25. Hautvast JGAJ. Commissie Uniforme Oedering Voedingsonketes: Ontwikkeling van een systeem om gegevens van voedingsonketes met behulp van de computer te verwerken. *Voeding* 1975;36:356-360.
26. Haar F van der, Kronhout D. Food intake, nutritional anthropometry and blood chemical parameters in 3 selected Dutch school children populations. Wageningen, The Netherlands, H. Veerman & Zonen, B.V., 1978 (Thesis).
27. Dixon WJ, Brown MB. BMDP-79 Biomedical Computer Programs P-series, Berkeley, Los Angeles, London, University of California Press, 1979.
28. Reiser R. Saturated fat in the diet and serum cholesterol concentration: a critical examination of the literature. *Am J Clin Nutr* 1973;26:524-555.
29. Keys A, Grande F, Anderson JT. Bias and misrepresentation revisited: Prespective on saturated fat. *Am J Clin Nutr* 1974;27:188-212.
30. Mann GV. Diet-heart: End of an era. *N Engl J Med* 1977;297:644-650.
31. Glueck CJ, Connor WE. Diet-coronary heart disease relationships reconolitered. *Am J Clin Nutr* 1978;31:727-737.
32. Weickö L. Diet, lipids and heart attacks. *Acta Med Scand* 1979;206: 435-439.
33. Keys A. Coronary heart disease, serum cholesterol and the diet. *Acta Med Scand* 1980;207:153-160.
34. Stamler J. The established relationship among diet, serum cholesterol and coronary heart disease. *Acta Med Scand* 1980;207:433-446.
35. Food and Nutrition Board, National Research Council. Toward healthful diets. Washington, DC, National Academy of Sciences, 1980.
36. Connor WE, Cerqueira MT, Connor RM, Wallace RB, Manilow MR, Casdorph, HR. The plasma lipids, lipoproteins and diet of the Tarahumara Indians of Mexico. *Am J Clin Nutr* 1978;31:1131-1142.
37. Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet. IV. Particular fatty acids in the diet. *Metabolism* 1965; 14:776-787.
38. Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 1965;17:281-295.
39. Grande F. Predicting change in serum cholesterol from change in composition of the diet. In: Lauer RM and Shekelle RB (Eds.) Childhood prevention of atherosclerosis and hypertension. New York: Raven Press, 1980, 145-153.
40. Ashley FW, Kannel WB. Relation of weight changes to changes in atherogenic traits: The Framingham Study. *J Chron Dis* 1974;27:103-114.
41. Olefsky JM, Reaven GM, Farquhar JW. Effects of weight reduction on obesity. Studies of lipid and carbohydrate metabolism in normal and hyperlipoproteinemic subjects. *J Clin Invest* 1974;53:64-76.

42. Sims EA, Horton ES, Salans LB. Inducible metabolic abnormalities during development of obesity. *Ann Rev Med* 1971;22:235-250.

43. Kromhout D. Energy and macronutrient intake in lean and obese middle-aged men (The Zutphen Study). *Am J Clin Nutr* 1983;37:295-299.

TABLE 1

Serum cholesterol, anthropometric, energy and macronutrient intake data ($m \pm s.d.$) in middle-aged men in Zutphen during a 10-year period

Year	1960	1965	1970
Age	40-59	45-64	50-69
Number	751	583	480
Serum cholesterol (mg/dl)	234.3 ± 44.4	231.0 ± 39.3	238.4 ± 41.2
Body weight (kg)	72.6 ± 9.6	75.3 ± 9.5	76.1 ± 9.6
Sum of two skinfolds (mm)	24.6 ± 8.9	25.9 ± 8.6	24.8 ± 7.4
Total energy (Kcal)	3092 ± 644	2983 ± 637	2634 ± 517
Total energy/kg body weight	43.4 ± 10.8	40.4 ± 10.6	35.2 ± 8.1
Vegetable protein (ZE)	4.9 ± 0.9	4.4 ± 0.9	4.1 ± 0.8
Animal protein (ZE)	6.8 ± 1.9	7.3 ± 1.9	8.3 ± 1.8
Saturated fat (ZE)	17.6 ± 3.0	18.6 ± 3.3	17.3 ± 2.7
Monounsaturated fat (ZE)	18.3 ± 2.6	19.2 ± 2.8	18.0 ± 2.6
Polysaturated fat (ZE)	5.9 ± 1.4	6.5 ± 1.7	6.8 ± 2.0
Oligosaccharides (ZE)	18.2 ± 5.3	18.4 ± 5.4	20.6 ± 5.6
Polysaccharides (ZE)	26.5 ± 5.4	22.9 ± 4.7	21.8 ± 4.4
Alcohol (ZE)	1.0 ± 2.8	1.8 ± 3.1	2.7 ± 4.1
Dietary cholesterol (g/Mcal)	140.4 ± 58.8	159.0 ± 59.9	161.9 ± 60.4
Dietary fiber (g/Mcal)	10.0 ± 2.4	9.0 ± 2.4	8.9 ± 2.4

TABLE 3

Correlations between serum cholesterol and anthropometric, energy and alcohol intake data in middle-aged men in Zutphen during a 10 year period.

Year	1960	1965	1970
Age	40-59	45-64	50-69
Number	751	583	480
Body weight	(kg) 0.163 ^{xxx}	0.140 ^{xxx}	0.162 ^{xxx}
Sum of two skinfolds	(mm) 0.148 ^{xxx}	0.145 ^{xxx}	0.121 ^{xx}
Total energy	(Kcal) -0.116 ^{xx}	-0.143 ^{xxx}	-0.101 [*]
Total energy/kg. body weight	-0.179 ^{xxx}	-0.190 ^{xxx}	-0.177 ^{xxx}
Alcohol	(%E) 0.132 ^{xxx}	0.077 [*]	0.165 ^{xxx}
xxx	P < 0.001		
xx	0.001 < P < 0.01		
*	0.01 < P < 0.05		

TABLE 4

Multiple regression of serum cholesterol on dietary variables and age in middle-aged men in Zutphen during a 10 year period

Year	1960	1965	1970			
Number of men	751	583	480			
Regression coefficient	$\hat{\beta}$	$\hat{\beta}$	$\hat{\beta}$			
	t	t	t			
Energy/kg body weight	-0.69	-4.62 ^{xxx}	-0.67	-4.46 ^{xxx}	-0.85	-3.75 ^{xxx}
Alcohol (SE)	1.72	2.08 ^{xx}	0.75	1.44	1.43	3.21 ^{xx}
Age (y)	-0.47	-1.63	-0.94	-3.20 ^{xx}	-1.10	-3.25 ^{xx}
$t = \hat{\beta}/SE(\hat{\beta})$						
xxx P < 0.001						
xx 0.001 < P < 0.01						

TABLE 2

Changes in serum cholesterol, anthropometric, energy and macronutrient intake data ($m \pm s.d.$) in middle-aged men in Zutphen during 5 and 10 years of follow-up

Change between	1965-1960	1970-1965	1970-1960
Number of men	590	450	466
Serum cholesterol (mg/dl)	-1.2 $\pm$ 29.7	+6.6 $\pm$ 27.3 ^{xxx}	+6.8 $\pm$ 34.5 ^{xxx}
Body weight (kg)	+2.6 $\pm$ 3.8 ^{xxx}	+0.8 $\pm$ 3.3 ^{xxx}	+3.5 $\pm$ 4.7 ^{xxx}
Sum of two skinfolds (mm)	+1.5 $\pm$ 5.3 ^{xxx}	-0.9 $\pm$ 4.2 ^{xxx}	+0.5 $\pm$ 5.8*
Total energy (Kcal)	-116 $\pm$ 625 ^{xxx}	-356 $\pm$ 545 ^{xxx}	-462 $\pm$ 592 ^{xxx}
Total energy/kg body weight (Kcal/kg)	-2.8 $\pm$ 8.9 ^{xxx}	-5.2 $\pm$ 7.8 ^{xxx}	-8.3 $\pm$ 8.9 ^{xxx}
Vegetable protein (%E)	-0.6 $\pm$ 0.8 ^{xxx}	-0.3 $\pm$ 0.9 ^{xxx}	-0.9 $\pm$ 1.0 ^{xxx}
Animal protein (%E)	+0.5 $\pm$ 1.7 ^{xxx}	+0.9 $\pm$ 1.9 ^{xxx}	+1.4 $\pm$ 2.0 ^{xxx}
Saturated fat (%E)	+1.1 $\pm$ 3.1 ^{xxx}	-1.2 $\pm$ 3.1 ^{xxx}	-0.0 $\pm$ 3.2
Monounsaturated fat (%E)	+1.0 $\pm$ 3.0 ^{xxx}	-1.3 $\pm$ 3.0 ^{xxx}	-0.1 $\pm$ 2.9
Polyunsaturated fat (%E)	+0.5 $\pm$ 1.6 ^{xxx}	+0.3 $\pm$ 2.1 ^{xxx}	+0.8 $\pm$ 2.2 ^{xxx}
Oligosaccharides (%E)	+0.2 $\pm$ 5.1	+2.1 $\pm$ 5.2 ^{xxx}	+2.4 $\pm$ 5.5 ^{xxx}
Polysaccharides (%E)	-3.7 $\pm$ 4.5 ^{xxx}	-1.1 $\pm$ 4.3 ^{xxx}	-5.1 $\pm$ 5.3 ^{xxx}
Alcohol (%E)	+0.8 $\pm$ 2.1 ^{xxx}	+1.1 $\pm$ 2.9 ^{xxx}	+1.7 $\pm$ 3.3 ^{xxx}
Dietary cholesterol (mg/Mcal)	+18.8 $\pm$ 55.1 ^{xxx}	+6.8 $\pm$ 61.0*	+25.0 $\pm$ 67.1 ^{xxx}
Dietary fiber (g/Mcal)	-1.0 $\pm$ 2.3 ^{xxx}	-0.1 $\pm$ 2.2	-1.2 $\pm$ 2.6 ^{xxx}

xxx P < 0.001

* 0.01 < P < 0.05

TABLE 5

Correlations between change in serum cholesterol and change in anthropometric variables, energy and dietary cholesterol in middle-aged men in Zutphen during 5 and 10 years of follow-up.

Change between	1965-1960	1970-1965	1970-1960
Number of men	529	432	435
Body weight (kg)	0.278 ^{xxx}	0.247 ^{xxx}	0.286 ^{xxx}
Sum of two skinfolds (mm)	0.162 ^{xxx}	0.154 ^{xxx}	0.190 ^{xxx}
Total energy (Kcal)	-0.092 [*]	-0.057	-0.138 ^{xxx}
Total energy/kg. body weight	-0.155 ^{xxx}	-0.099 [*]	-0.203 ^{xxx}
Dietary cholesterol (mg/Mcal)	0.061	0.095 [*]	0.127 ^{xxx}

xxx P < 0.001

xx 0.001 < P < 0.01

x 0.01 < P < 0.05

TABLE 6

Regression of change in serum cholesterol on change in body weight and dietary cholesterol in middle-aged men in Zutphen during 5 and 10 years of follow-up.

Change between	1965-1960	1970-1965	1970-1960
Number of men	529	432	435
Regression coefficient	$\hat{\beta}$ t	$\hat{\beta}$ t	$\hat{\beta}$ t
Body weight (kg)	2.26 6.58 ^{xxx}	2.00 5.21 ^{xxx}	2.07 5.92 ^{xxx}
Dietary cholesterol (mg/Mcal)	0.02 1.08	0.04 1.80	0.05 2.01 [*]

t = $\hat{\beta}/SE(\hat{\beta})$

xxx P < 0.001

* 0.01 < P < 0.05

¹Institute of Social Medicine, State University of Leiden,
P.O. Box 9605, 2300 RC Leiden, The Netherlands (Reprint
requests to Dr. D. Kromhout).

Supported by grants from Netherlands Organization for Food and
Nutrition Research TNO, Netherlands Nutrition Council, and
United States Public Health Service (HE 05471 and HE 04697).

This research was partly carried out during Dr. Kromhout's service
of a fellowship of the Netherlands Organization for the Advancement
of Pure Research (ZWO) at the Laboratory of Physiological Hygiene,
School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis,
Minnesota, U.S.A. (Director, Dr. H. Blackburn) in 1980-1981.

The authors are very grateful to the fieldwork team in Zutphen,
especially to E.B. Bosschieter, M.D., Mrs. A.H. Thomassen-Gysbers
and Mrs. J. Brands-Thomassen. They are much indebted to the late
Prof.Dr. F.S.P. van Buchem, who was the principal investigator of
the study in the period 1960-1975, and to Prof.Dr. C. den Hartog
and Dr. Th.F.S.M. van Schalk, who supervised the dietary survey.
The dietary data were recoded by the dietitians H.A. Kenter and
H. Kosten-Zoethout. Finally the authors would like to thank their
colleagues of the Laboratory of Physiological Hygiene, School of
Public Health, Minneapolis, MN, for their support during data
analysis.

Diet, prevalence and 10 year mortality from coronary heart
disease in 871 middle-aged men (The Zutphen Study)¹

Running title: Diet and coronary heart disease

Daan Kromhout and Oor de Lezeme Coulander

Kromhout, D., and C. de Lezenne Coulander (Institute of Social Medicine, Leiden). Diet, prevalence and 10 year mortality from coronary heart disease in 871 middle-aged men (The Zutphen Study).

The Zutphen Study is a longitudinal investigation among middle-aged men into relations between diet, other risk characteristics and CHD.

In 1960 dietary data were collected by the cross-check dietary history method. CHD mortality data were collected during 10 years of follow-up. The 14 men with CHD at baseline consumed 524 Kcal/day less than the 857 CHD-free men. During 10 years of follow-up 30 men, who were initially free of CHD, died from CHD. Those men consumed 273 Kcal/day less than men who did not die from CHD. The inverse relation between energy intake and CHD became stronger when energy intake was expressed per kg body weight. Dietary cholesterol per 1000 Kcal was significantly positively related to CHD while vegetable protein, polysaccharides and dietary fiber were significantly inversely related to CHD. These relations were not longer statistically significant when energy intake per kg body weight was added to the logistic model. The inverse relation between energy intake per kg body weight and CHD became insignificant when subscapular skinfold and serum cholesterol were added to the logistic model. It is concluded that the influence of energy intake per kg body weight on CHD is mediated through other risk characteristics: subscapular skinfold and serum cholesterol.

Keywords: coronary heart disease, energy intake, macronutrients-intake, mortality.

It is sometimes stated that case-control and cohort studies provide similar information about the relationship between an etiologic factor and the disease of interest (1). That may be true if valid information can be obtained from the cases about the etiologic factor before disease onset. When prevalent cases are compared to controls with respect to e.g. their dietary habits differences between cases and controls may be due to changes in diet of cases because of the disease. That type of bias will not occur in prospective studies, in which prevalent cases are excluded. In this paper relationships between dietary variables and both coronary heart disease (CHD) prevalence and CHD death during 10 years of follow-up will be described.

MATERIALS AND METHODS

Since 1960 a longitudinal investigation into the relations between diet, other risk characteristics and incidence of cardiovascular diseases has been carried out among middle-aged men from the town of Zutphen, The Netherlands. The Zutphen Study is carried out under the auspices of the Nutrition and Atherosclerosis Committee (Professor Dr. C. den Hartog, chairman) of the Netherlands Nutrition Council and forms the Dutch contribution to the Seven Countries Study (2-4).

Zutphen is an old industrial town in the Eastern part of The Netherlands. In 1960, the number of inhabitants amounted to about 25,000. For the present study a random sample of 1088 men born between 1900 and 1919 and residing for at least 5 years in Zutphen, was selected. Of these 1088 men 919 (84.5%) were medically examined and 1049 (96.4%) participated in the dietary survey. The number of men aged 40-59 years who participated in 1960 in both the medical examination and the dietary survey amounted to 871.

Food intake data were collected by the cross-check dietary history method (5). This method provides information about the usual food consumption pattern during the 6 to 12 months preceding the interview. The cross-check dietary history method was adapted to the Dutch situation and carried out in the following way (6).

The spouse of the participant was interviewed concerning his usual food consumption pattern during weekdays and weekends. The first check consisted of estimating the average consumption of foods

during a day or a week. The second check consisted of estimating the quantities of food bought during a week for the whole family. This test revealed yet undetected errors such as incorrect estimates. Finally, the participant himself was interviewed about his usual food consumption pattern outdoors. Based on this information the usual food consumption during an average weekday was calculated. The interviews with the spouse and the participant took 1 hour and 20 minutes respectively.

The interviews were done by dietitians trained by Dr. Th. F. S. M. van Schaik, the chief nutritionist responsible for the dietary survey. The dietary data were collected during the months of May, June and July by six dietitians. The dietitians recorded whether the participant followed a special diet prescribed by his family physician or specialist.

In 1978 and 1979 two dietitians recoded the food intake data according to the Uniform Food Encoding system recently developed in The Netherlands (7). Thereafter the food intake data were converted into energy and macronutrients by using the Uniform Food Encoding food table an extended computerized version of the Netherlands food table (8) which contained the energy and nutrient composition of foods in the 1960's.

The other risk characteristics, serum cholesterol, blood pressure, smoking habits and anthropometric measures, were determined according to a standardized protocol (2). At the baseline survey 11 men showed signs of a previously experienced myocardial infarction, three men had angina pectoris and 857 men were free of CHD. During 10 years of follow-up 37 men died from coronary heart disease. Of these 37 men

30 were free of CHD during the baseline survey.

The statistical analyses were done on the PDP 11/70 computer of the Laboratory of Physiological Hygiene, School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, U.S.A. and the Andahl V7B and IBM 370/158 computers of the Leiden University Computer Center (CRU), Leiden, The Netherlands. The 1981 edition of the Biomedical Computer Programs (BMPP) was used (9). For testing statistical significant differences between CHD cases and noncases two sample t-tests were used. Differences in alcohol intake between groups were determined by the Wilcoxon-test because alcohol intake did not follow a Gaussian distribution. The dietary variables, which showed a statistically significant difference between CHD-cases and noncases were used as independent variables in logistic regression models. With this type of analysis the contributions of different risk characteristics to CHD death can be estimated. The standard error of the estimates of the $\hat{\beta}$ -coefficients were estimated from the asymptotic covariance matrix of $\hat{\beta}$. The ratio of a β -coefficient divided by its standard error follows a t-distribution. That provides the possibility of testing which risk characteristics contribute significantly to CHD death. This method was preferred to computation of β -coefficients from maximal likelihood functions since the latter method takes more computer time and is therefore more expensive.

Age-adjusted CHD death rates were calculated by the indirect method, using the age specific rates of the total population as a standard. This method was preferred to the direct method because of the small number of death.

RESULTS

During the baseline survey CHD was diagnosed in 14 men. The CHD men consumed 524 kcal/day less than the CHD-free men (table 1). The lower energy intake by the CHD men was due to a lower intake of all macronutrients. These differences reached statistical significance for energy, vegetable and animal protein, saturated and monounsaturated fat, oligosaccharides and alcohol. The energy intake per kg body weight was also statistically significantly lower in CHD men compared to CHD-free men (table 2). When the macronutrient intake was expressed as a percentage of energy intake the alcohol intake was significantly lower and the polyunsaturated fat intake significantly higher in the CHD men compared to the CHD-free men (table 2).

Of the 857 men, who were free of CHD at entry, 30 died from CHD during 10 years of follow-up. The men who died from CHD consumed in 1960 273 kcal/day less than noncases (table 3). This difference was statistically significant. A highly significant difference was observed when the energy intake was expressed per kg body weight (table 4). The lower energy intake in the men who died from CHD was due to a lower intake of all macronutrients except alcohol. Only the intake of vegetable protein, polysaccharides and dietary fiber was significantly lower in men who died from CHD compared to noncases. The alcohol intake of the men who died from CHD was almost three times as high as that of the other men. This was due to a very high alcohol intake of two of the 30 men who died from CHD. The Wilcoxon-test did not show a statistically significant difference between men who died from CHD and survivors. When the intake of macronutrients was expressed as percentage of total energy statistically significant differences

were not observed between men who died from CHD and noncases (table 4). The dietary cholesterol intake per 1000 Kcal was higher in CHD cases compared to noncases but this difference did not reach statistical significance (table 4).

Five of the 14 men with CHD in 1960 were on a prescribed diet. These men consumed on an average about 500 Kcal/day less than the men who were not on a prescribed diet. Four of the 30 men who died from CHD between 1960 and 1970 were on a prescribed diet in 1960. They consumed on an average about 200 Kcal/day less than the men who were not on a prescribed diet. These differences were not statistically significant, due to small numbers. No difference in energy and macronutrient intake could be observed between the 9 men with CHD in 1960 and the 26 men who died from CHD between 1960 and 1970 and who were not on a prescribed diet in 1960 (table 5).

Dietary cholesterol per 1000 Kcal was significantly positively related to CHD death in univariate logistic regression analysis. Vegetable protein, polysaccharides and dietary fiber were significantly inversely related to CHD death in univariate logistic regression models. These relations were not longer statistically significant after adding energy intake per kg body weight to the logistic models.

The age-adjusted death rate of men in the lowest quintile of energy intake per kg body weight was five times as high as that of men in the highest quintile (figure 1). Univariate logistic regression analysis confirmed the inverse relation between energy intake per kg body weight and CHD death (table 6). When subscapular skinfold thickness was added to the logistic model, the t-value for energy intake per kg body weight was not longer statistically significant (table 6). If in stead

of subscapular skinfold thickness serum cholesterol was added to the model, the t-value for energy per kg body weight decreased but remained statistically significant. If finally both subscapular skinfold thickness and serum cholesterol were added to the model the contribution of energy intake per kg body weight became insignificant.

DISCUSSION

The 14 men who had experienced CHD before the baseline survey consumed about 500 Kcal/day less than the CHD-free men. The intake of all macronutrients was substantially lower in the CHD men. Similar results were obtained in case-control studies (10,11). The difference in energy intake between CHD men and CHD-free men was reduced to about 350 Kcal/day when five of the 14 men, who were on a prescribed diet, were excluded from the analysis. The 9 men with CHD in 1960, who were not on a prescribed diet, did not differ significantly in energy and macronutrient intake from the 26 men who died from CHD during 10 years of follow-up and who were also not on a prescribed diet (table 5). These results suggest that in case-control studies on diet-disease relations information about diets prescribed by a family physician or specialist is crucial. Participants in such studies who are on an prescribed diet should be excluded from the analysis. Relations among participants who are not on a prescribed diet may reflect those found in cohort studies. More research is needed on this important methodological issue.

The present study and several other prospective studies (12-16) showed that men who developed CHD consumed, during the baseline survey, 170-270 kcal/day less than men without CHD. The inverse relation between energy intake and CHD became even stronger when the energy intake was expressed per kg body weight. It has been shown by Marr et al. that energy intake per kg body weight is significantly correlated with physical activity (17). These results may therefore be interpreted as evidence for a protective role of physical activity in the development of CHD.

Energy intake and expenditure are important determinants of body fatness and weight, which are related to serum cholesterol. It is therefore of interest to analyze relations between energy intake, skinfold thickness, serum cholesterol and CHD death in different multivariate models. The significant inverse relation between energy per kg body weight and CHD death disappeared when subscapular skinfold thickness and serum cholesterol were added to the logistic model (table 6). Results of the Zutphen Study reported earlier, showed a strong inverse relation between energy per kg body weight and skinfold thickness among men who were not on a prescribed diet (18). Energy intake per kg body weight was also significantly inversely related to serum cholesterol (19). Similar relations were found in the 26 men who died from CHD between 1960 and 1970 and who were not on a prescribed diet. Those results may be interpreted as follows. Energy intake per kg body weight is not independently related to CHD but its influence is mediated through skinfold thickness and serum cholesterol. It can be concluded that energy intake per kg body weight is important in the development of CHD not because of its direct influence on CHD but because of its role in regulating body fatness and serum cholesterol, which are in the Zutphen Study major risk characteristics for CHD (4).

The results of several recently reported prospective studies showed an inverse relationship between alcohol intake and CHD death (20-22). In the present study such a relationship was not observed. That may be due to the fact that in 1960 56 percent of the Zutphen men did not use alcoholic beverages. In such a population relations between alcohol intake and CHD death are difficult to demonstrate due to the small number of men in the different categories of alcohol intake.

No relation was found between the intake of different fatty acids and 10 year CHD death. Compared to middle-aged men in the southern European countries and Japan all men in Zutphen were on a high saturated fat diet (3). In Western populations the intraindividual variation in saturated fat intake is generally as large or greater than the interindividual variation (3, 23). It is therefore almost impossible to classify individuals correctly with respect to their place in the saturated fat distribution based on a single measurement (24,25). Consequently relations between saturated fat intake and CHD are difficult to show.

Dietary cholesterol expressed per 1000 Kcal was significantly ($t=2.12$, $p < 0.05$) positively related to CHD death in univariate logistic regression analysis. A positive relationship between dietary cholesterol per 1000 Kcal and CHD was also found in the Western Electric Study (26). That relation was independent of age, serum cholesterol, systolic blood pressure, cigarette smoking, Quelelet Index and alcohol. When a similar multivariate logistic regression model was used in the Zutphen Study the relation between dietary cholesterol and CHD became insignificant ($t=0.32$, $p > 0.05$). It may be concluded that in the Zutphen Study in contrast to the Western Electric Study dietary cholesterol per 1000 Kcal was not independently related to CHD.

Vegetable protein, polysaccharides and dietary fiber were inversely related to CHD death in univariate logistic regression models. These relations became insignificant when energy intake per kg body weight was added to the logistic model. These results suggest that in a free-living population of middle-aged men energy intake per kg body weight is a stronger determinant of CHD than the different macronutrients.

REFERENCES

1. Lilienfeld A M, Lilienfeld D E.
Foundations of epidemiology.
New York, Oxford, Oxford University Press, 1980: 226-55.
2. Keys A, Aravanis C, Blackburn H, et al.
Epidemiological studies related to coronary heart disease:
Characteristics of men aged 40-59 in seven countries.
Acta Med Scand 1967: 460 (Suppl.).
3. Keys A.
Coronary heart disease in seven countries.
Circulation 1970: 41 (Suppl.).
4. Keys A.
Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease.
Cambridge, Massachusetts, and London, England, Harvard University Press, 1980.
5. Burke B S.
The dietary history as a tool in research.
J Am Diet Ass 1947: 23; 1041-46.
6. Kromhout D.
Changes in energy and macronutrients in 871 middle-aged men during ten years of follow-up (The Zutphen Study).
Am J Clin Nutr 1983: 37:287-94.

7. Hautvast J G A J.
Commissie uniforme codering voedingsenquête: Ontwikkeling van een systeem om gegevens van voedingsenquêtes met behulp van de computer te verwerken.
Voeding 1975: 36; 356-60.
8. Van der Haar F, Kromhout D.
Food intake, nutritional anthropometry and blood chemical parameters in 3 selected Dutch schoolchildren populations.
Wageningen, The Netherlands, H. Veerman & Zonen B.V., 1978 (thesis).
9. Dixon W J, Brown M B.
BMDP-81 Biomedical Computer Programs.
P-series, Berkely, Los Angeles, London, University of California Press, 1981.
10. Little J A, Shanoff H M, Osima A, et al.
Diet and serum lipids in male survivors of myocardial infarction.
Lancet 1965: 1; 933-35.
11. Bassett D R, Abel M, Moellerling R C Jr, et al.
III Coronary heart disease in Hawaii: Dietary intake, depot fat, "stress", smoking and energy balance in Hawaiian and Japanese men.
Am J Clin Nutr 1969: 22; 1483-1503.
12. Morris J N, Marr J W, Clayton D G.
Diet and heart: a postscript.
Brit Med J 1977: 2; 1307-14.

13. Yano K, Rhoads G G, Kagan A, et al.
Dietary intake and the risk of coronary heart disease in Japanese men living in Hawaii.
Am J Clin Nutr 1978: 31; 1270-79.
14. Garcia-Palmieri M R, Sorlie P, Tillotson J, et al.
Relationship of dietary intake to subsequent coronary heart disease incidence: The Puerto Rico Heart Health Program.
Am J Clin Nutr 1980: 33; 1818-27.
15. Gordon T, Kagan A, Garcia-Palmieri M, et al.
Diet and its relation to coronary heart disease and death in three populations.
Circulation 1981: 63; 500-15.
16. Marr J W, Morris J N.
Dietary intake and the risk of coronary heart disease in Japanese men living in Hawaii.
Am J Clin Nutr 1981: 34; 1156-57.
17. Marr J W, Gregory J, Meade T W, et al.
Diet, leisure activity and skinfold measurements of sedentary men.
Proc Nutr Soc 1970: 29; 17A-18A.
18. Kromhout D.
Energy and macronutrient intake in lean and obese middle-aged men (The Zutphen Study).
Am J Clin Nutr 1983: 37; 295-99.

19. Kromhout D.

Body weight, diet and serum cholesterol in 871 middle-aged men during ten years of follow-up (The Zutphen Study).

Am J Clin Nutr 1983; 37: October.

20. Dyer A R, Stamler J, Paul O, et al.

Alcohol consumption and 17-year mortality in the Chicago Western Electric Company Study.

Prev Med 1980; 9: 78-90.

21. Kozarevic D, McGee D, Vojvodic N, et al.

Frequency of alcohol consumption and morbidity and mortality: The Yugoslavian Cardiovascular Disease Study.

Lancet 1980; 1: 613-16.

22. Maunot M G, Rose G, Shipley M J, et al.

Alcohol and mortality: A U-shaped curve.

Lancet 1981; 1: 580-83.

23. Beaton G H, Milner J, Corey P, et al.

Sources of variance in 24-hour dietary recall data: implications for nutrition study design and interpretation.

Am J Clin Nutr 1979; 32: 2546-59.

24. Liu K, Stamler J, Dyer A, et al.

Statistical methods to assess and minimize the role of intra-individual variability in obscuring the relationship between dietary lipids and serum cholesterol.

J Chron Dis 1978; 31: 399-418.

25. Jacobs D R Jr, Anderson J T, Blackburn H.

Diet and serum cholesterol: do zero-correlations negate the relationship?

Am J Epidemiology 1979; 110: 77-87.

26. Skekelle R B, MacWilliam Schryock A, Paul O, et al.

Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease. The Western Electric Study.

N. Engl. J. Med. 1981; 304: 65-70.

Table 1

Absolute intake of energy and macronutrients (m + s.d.) in men aged 40-59 with and without CHD in 1960 in Zutphen, The Netherlands.

Dietary variable	CHD cases n=14	noncases n=857	p-value
Energy	2531 +558	3055 +660	0.003
Vegetable protein	32.9+ 7.2	37.7+ 11.4	0.028
Animal protein	39.8+ 17.9	52.0+ 16.0	0.005
Saturated fat	45.4+ 13.7	59.6+ 16.7	0.002
Monounsaturated fat	52.7+ 16.2	61.8+ 16.8	0.046
Polysaturated fat	18.9+ 6.3	20.0+ 6.6	0.528
Oligosaccharides	109.4+ 32.0	139.4+ 52.7	0.004
Polysaccharides	182.6+ 47.6	203.3+ 65.8	0.242
Alcohol	0.1+ 0.5	4.2+ 11.1	0.007
Dietary cholesterol	356.9+173.8	429.1+189.7	0.158
Dietary fiber	27.3+ 6.7	30.4+ 9.7	0.233

Table 2

Relative intake of energy and macronutrients (m + s.d.) in men aged 40-59 with and without CHD in 1960 in Zutphen, The Netherlands.

Dietary variable	CHD cases n=14	noncases n=857	p-value
Energy/kg body weight	36.3+10.8	42.9+11.0	0.026
Vegetable protein	(%) 5.3+ 0.9	4.9+ 0.9	0.181
Animal protein	(%) 6.2+ 2.3	7.0+ 2.1	0.205
Saturated fat	(%) 16.0+ 2.2	17.6+ 3.1	0.059
Monounsaturated fat	(%) 18.5+ 3.2	18.2+ 2.8	0.666
Polysaturated fat	(%) 6.8+ 1.7	5.9+ 1.5	0.028
Oligosaccharides	(%) 17.3+ 4.2	18.2+ 5.7	0.546
Polysaccharides	(%) 29.2+ 6.0	26.5+ 5.3	0.057
Alcohol	(%) 0.0+ 0.1	1.0+ 2.7	0.005
Dietary cholesterol	(mg/Mcal) 144.9+ 83.8	143.2+62.1	0.940
Dietary fiber	(g/Mcal) 10.9+ 2.3	10.0+ 2.6	0.212

Table 3

Absolute intake of energy and macronutrients ($m \pm s.d.$) in men free of CHD at entry who died from CHD during 10 years of follow-up and noncases in Zutphen, The Netherlands.

Dietary variable	CHD death n=30	noncases n=827	p-value
Energy	2792 $\pm$ 586	3065 $\pm$ 661	0.026
Vegetable protein	33.0 $\pm$ 11.0	37.9 $\pm$ 11.4	0.023
Animal protein	47.3 $\pm$ 14.8	52.2 $\pm$ 16.0	0.098
Saturated fat	54.6 $\pm$ 14.7	59.8 $\pm$ 16.8	0.094
Monounsaturated fat	56.7 $\pm$ 17.3	62.0 $\pm$ 16.8	0.094
Polysaturated fat	18.3 $\pm$ 6.9	20.1 $\pm$ 6.6	0.132
Oligosaccharides	127.6 $\pm$ 47.7	139.8 $\pm$ 52.8	0.212
Polysaccharides	175.4 $\pm$ 63.3	204.3 $\pm$ 65.7	0.018
Alcohol	10.4 $\pm$ 30.7	3.9 $\pm$ 9.7	0.854
Dietary cholesterol	445.8 $\pm$ 253.4	428.5 $\pm$ 187.2	0.714
Dietary fiber	26.5 $\pm$ 8.1	30.6 $\pm$ 9.7	0.024

Table 4

Relative intake of energy and macronutrients ($m \pm s.d.$) in men free of CHD at entry, who died from CHD during 10 years of follow-up and noncases in Zutphen, The Netherlands.

Dietary variable	CHD death n=30	noncases n=827	p-value
Energy/kg body weight	36.7 $\pm$ 9.3	43.1 $\pm$ 11.0	0.002
Vegetable protein	4.7 $\pm$ 1.1	4.9 $\pm$ 0.9	0.278
Animal protein	7.0 $\pm$ 2.3	7.0 $\pm$ 2.1	0.983
Saturated fat	17.7 $\pm$ 3.7	17.6 $\pm$ 3.1	0.820
Monounsaturated fat	18.2 $\pm$ 3.6	18.2 $\pm$ 2.7	0.997
Polysaturated fat	5.9 $\pm$ 1.8	5.9 $\pm$ 1.5	0.979
Oligosaccharides	18.3 $\pm$ 6.4	18.2 $\pm$ 5.7	0.985
Polysaccharides	24.9 $\pm$ 5.9	26.5 $\pm$ 5.3	0.113
Alcohol	2.6 $\pm$ 7.7	0.9 $\pm$ 2.3	0.899
Dietary cholesterol	164.6 $\pm$ 90.3	142.4 $\pm$ 60.7	0.192
Dietary fiber	9.6 $\pm$ 2.5	10.0 $\pm$ 2.6	0.325

Table 6

Logistic regression of 10 year CHD death on energy per kg body weight in middle-aged men in Zutphen, The Netherlands.

Logistic model	Energy/kg body weight β	t
Univariate	- 0.061	- 3.13 ^{xx}
Bivariate adding subscapular skinfold (mm)	- 0.042	- 1.82
Bivariate adding serum cholesterol (mg/dl)	- 0.052	- 2.59 ^{xx}
Multivariate adding subscapular skinfold (mm) and serum cholesterol (mg/dl)	- 0.033	- 1.44

xx p < 0.01

Table 5

Absolute intake of energy and macronutrients (m + s.d.) in men with CHD in 1960 and men who died from CHD during 10 years of follow-up who were not on a prescribed diet in 1960 in Zutphen, The Netherlands.

Dietary variable	CHD in 1960 n=9	10 year CHD death n=26	p-value
Energy (kcal)	2710 +471	2792 +586	0.705
Vegetable protein (g)	33.6+ 6.5	33.0+ 11.0	0.893
Animal protein (g)	48.0+ 15.2	47.3+ 14.8	0.902
Saturated fat (g)	50.6+ 12.1	54.6+ 14.7	0.460
Monounsaturated fat (g)	58.0+ 12.5	56.7+ 17.3	0.840
Polysaturated fat (g)	20.6+ 6.0	18.3+ 6.9	0.375
Oligosaccharides (g)	119.3+ 27.7	127.6+ 47.7	0.624
Polysaccharides (g)	181.1+ 41.8	175.4+ 63.3	0.800
Alcohol (g)	0.2+ 0.7	10.4+ 30.7	0.082
Dietary cholesterol (mg)	388.3+157.8	445.8+253.4	0.526
Dietary fiber (g)	27.8+ 3.7	26.5+ 8.1	0.649

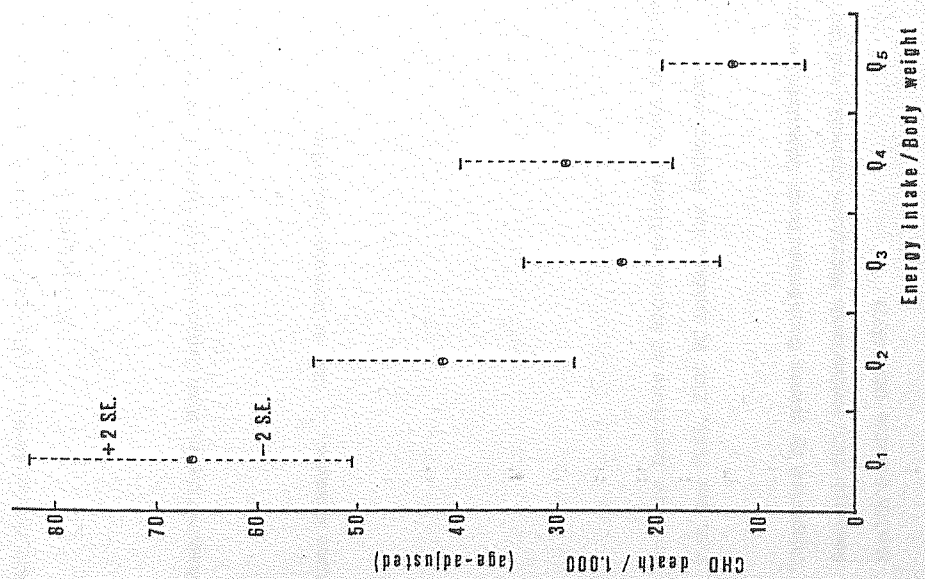


Figure 1: Relation between quintiles of energy intake/body weight (Kcal/kg) and 10 year age-adjusted CHD death rates.

Risk indicators for death from coronary heart disease, cancer and all causes in 878 middle-aged men during ten years of follow-up.

(The Zutphen Study)^{1, 2}

Running title: Risk indicators and death from chronic diseases

Daan Kromhout,³ Cor de Leeuwe Coulander.

¹From the Institute of Social Medicine, State of University of Leiden,
P.O. Box 9605, 2300 RC Leiden, The Netherlands

²Supported by grants from Netherlands Organization for Food and Nutrition Research TNO, Netherlands Nutrition Council, and United States Public Health Service (HE 04697)

³This research was partly carried out during Dr. Kromhout's tenure of a fellowship from the Netherlands Organization for the Advancement of Pure Research (ZWO) at the Laboratory of Physiological Hygiene, School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, U.S.A. (Director, Dr. H. Blackburn) in 1980-1981.

Abstract

The Zutphen Study is a longitudinal investigation into relations between risk characteristics and CHD in 878 middle-aged men. In 1960 the major risk indicators were determined and mortality data were collected during 10 years of follow-up. In univariate analyses, serum cholesterol, systolic blood pressure and subscapular skinfold thickness were positively significantly related to CHD-death. After multivariate analyses the relations between serum cholesterol, subscapular skinfold and CHD-death remained significant. Systolic blood pressure, smoking more than 20 cigarettes/day and age were positively related to CHD-death but these relations did not reach statistical significance in multivariate analyses. Age was a strong determinant of cancer death. Subscapular skinfold thickness was inversely but not significantly related to cancer death. Age and systolic blood pressure were strongly positively related to death from all causes. A weak positive relationship was observed between serum cholesterol and death from all causes.

Keywords: CHD, cancer, total mortality, serum cholesterol, systolic blood pressure, skinfold thickness, cigarette smoking.

Introduction

Serum cholesterol, blood pressure and cigarette smoking are called the major coronary heart disease (CHD) risk indicators (1). The relation between body fatness and CHD is controversial (2, 3). The relations between risk indicators and CHD have been well documented but less attention is given to relations between these risk indicators and death from cancer and all causes. Recently the interest in these relations increased due to reports showing U or J shaped relations between serum cholesterol and death from cancer and all causes (4, 5, 6, 7, 8, 9). This paper reports on relations between baseline values of serum cholesterol, blood pressure, smoking habits, anthropometric variables and 10 year death from CHD, cancer and all causes in middle aged men from the town of Zutphen, The Netherlands.

Methods

Since 1960 a longitudinal investigation into the relations between diet, other risk characteristics and incidence of cardiovascular diseases has been carried out among middle-aged men from the town of Zutphen, The Netherlands. The Zutphen Study is carried out under the auspices of the Nutrition and Atherosclerosis Committee (Professor Dr. C. den Hartog, Chairman) of the Netherlands Nutrition Council and forms the Dutch contribution to the Seven Countries Study (10, 11, 12).

Zutphen is an old industrial town in the Eastern part of The Netherlands. In 1960 the number of inhabitants amounted to about 25,000. For the present study a random sample of 1088 men born between 1900 and 1919 and residing for at least 5 years in Zutphen, was selected. Of these 1088 men 919 (84.5%) were medically examined and 1049 (96.4%) participated in the dietary survey. The number of men aged 40-59 years who participated in 1960 in the medical examination amounted to 878.

Fasting serum cholesterol determinations were carried out in the laboratory of The Netherlands Institute for Nutrition (NIVV), Wageningen, The Netherlands. In 1960 cholesterol determinations were done manually according to the Abell-Kendall method (13). In 1960, 744 serum samples were exchanged between the Dutch laboratory and the Laboratory of Physiological Hygiene, Minneapolis, Minnesota, U.S.A., the coordinating center of the Seven Countries Study. In Minneapolis, cholesterol was determined according to the Andersson-Keys modification of the Abell-Kendall method (14). No statistically significant difference in serum cholesterol level was observed between both laboratories.

Blood pressure was measured according to a standardized protocol (10) by 4 internists. Calibrated sphygmomanometers and cuffs of 12 x 23 cm were used. Blood pressures were taken at the right arm with the men in supine position. The first recording was done at the beginning and the second and third at the end of the medical examination. Only the systolic and diastolic (fifth phase) values of the third measurement were recorded.

Information about smoking habits was collected by a standardized structured interview (10).

When body height and weight were measured the men wore trousers and socks only. Body height and weight were measured by a trained staff according to a standardized protocol (10). Two skinfold thicknesses were taken with a Harpenden Caliper at the right side of the body. The triceps skinfold was measured halfway between the acromion and the olecranon and the subscapular skinfold just below the tip of the scapula. Triplicate measurements were taken according to a standardized protocol (10). Only the result of the last measurement was recorded to the nearest mm. All measurements were done by one physician.

At the baseline survey 11 men showed signs of a previously experienced myocardial infarction and 3 men had angina pectoris (12). Signs of other heart and vascular disease were present in 19 men and 845 were free of CVD. The vital status of all men was verified after ten years of follow-up. No one was lost to follow-up. During ten years of follow-up 38 men died from coronary heart disease. Of those 38 men 28 were free of CVD during the baseline survey.

The statistical analyses were done on the PDP 11/70 computer of the Laboratory of Physiological Hygiene, School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, U.S.A. and the Amdahl V7B and IBM 370/158 computers of the Leiden University Computer Center, The Netherlands. The 1981 edition of the BMDP package programs was used (14). For testing statistical significant differences between men who died and survived two sample t-tests were used. The variables which showed statistically significant differences between men who died and those who survived, were used as independent variables in the univariate and multivariate logistic regression analyses. The standard error of the estimates of the $\hat{\beta}$ -coefficients were estimated from the asymptotic covariance matrix of $\hat{\beta}$. The ratio of a $\hat{\beta}$ -coefficient divided by its standard error follows a t-distribution. This provides a possibility of testing which baseline risk characteristics contribute significantly to 10 year death from CHD, cancer and all causes.

Age-adjusted death rates were calculated by the indirect method using the age specific rates of the total population as a standard. This method was preferred to the direct method because of the small number of death.

Results

The men who died from CHD were on an average 2 years older, had a 30 mg/dl higher serum cholesterol level, a 12 mmHg higher systolic and a 5 mmHg higher diastolic blood pressure level compared to the survivors (Table 1). There was no difference in body height but the men who died from CHD were on an average 5 kg heavier than those who survived. The difference in body weight is probably due to a difference in body fat. That hypothesis is supported by the results for the skinfold thicknesses. Significantly thicker skinfolds were found in the men who died from CHD. The strongest difference was observed for the subscapular skinfold.

Age-adjusted death rates were calculated for quintiles of risk indicators. The relative risk for CHD death comparing the highest quintile with the lowest amounted to 14.2 for serum cholesterol and 5.4 for systolic blood pressure (Figures 1 and 2). In the lowest quintile of the subscapular skinfold thickness no one died from CHD compared to 68/1000 in the highest quintile (Figure 3). Dose-response relations were observed between these risk indicators and CHD-death. The risk for CHD death among men who smoked less than 10 cigarettes/day was three times as high as that for non-smokers (Figure 4). The relative risk increased slightly with the number of cigarettes smoked. The relative risk of cigar and/or pipe smokers compared to non-smokers amounted to 3.

Univariate logistic regression analyses of CHD-death on serum cholesterol, systolic blood pressure and subscapular skinfold thickness respectively showed that those variables were strongly related to CHD-death (Table 2). The relation between age and CHD-death was of borderline significance and cigarette smoking was not significantly related to CHD-death. Multiple

logistic regression analyses showed that serum cholesterol and subscapular skinfold thickness were significantly related to CHD-death. Age, systolic blood pressure and smoking more than 20 cigarettes/day were positively related to CHD-death but did not reach the conventional 5% level of statistical significance.

Men who died from cancer were on average 3 years older than survivors (Table 3). Significant differences were not observed for the other risk indicators, but men who died from cancer tended to have less subcutaneous fat than survivors. The relative risk for cancer death of men in the lowest quintile of the subscapular skinfold compared to those in the highest quintile amounted to 1.9 (Figure 3). This inverse relationship was not statistically significant in logistic regression analyses. Multivariate logistic regression analyses showed that age was the only significant determinant of cancer death.

Men, who died from all causes were 3 years older than survivors (Table 4). The systolic blood pressure was 8.3 mmHg and the diastolic blood pressure 4.4 mmHg higher in the men who died as compared to the survivors. A 9 mg/dl difference in serum cholesterol level was observed between the men who died from all causes as compared to survivors. Subscapular skinfold thickness and cigarette smoking were not significantly related to death from all causes.

The relative risk for death from all causes among men in the highest quintile compared to those in lowest amounted to 2.0 for systolic blood pressure and 1.9 for serum cholesterol (Figures 2). Univariate and multivariate logistic regression analyses showed that age and systolic blood pressure were strongly positively related to death from all causes

(Table 5). Serum cholesterol was also positively related to death from all causes but this relation was of borderline significance.

Discussion

In univariate analyses serum cholesterol, systolic blood pressure and subscapular skinfold thickness were strongly related to 10-year CHD-death. The relationship between subscapular skinfold thickness and CHD-death was stronger than that between triceps skinfold thickness and CHD-death. Those results suggest that in middle-aged men accumulation of fat in the trunk is more strongly related to CHD-death than accumulation of fat at the extremities.

After multivariate analyses serum cholesterol and subscapular skinfold thickness remained strongly related to CHD-death, but the significant relationship between systolic blood pressure and CHD-death disappeared. The correlation between subscapular skinfold thickness and systolic blood pressure ($r = 0.29$) may be the reason that after multivariate analyses only subscapular skinfold thickness was significantly related to CHD-death. Therefore the results of multivariate analyses should not be interpreted as evidence for the unimportance of systolic blood pressure as a risk indicator for CHD-death. The most reasonable conclusion seems to be that serum cholesterol, systolic blood pressure and subscapular skinfold thickness are important risk indicators for CHD-death but that due to interrelations between those risk indicators only serum cholesterol and subscapular skinfold thickness were significantly related to CHD-death after multivariate analyses.

In the large majority of prospective studies in CVD-epidemiology carried out on middle-aged men, relative body weight and body fatness were not significantly related to CHD-incidence and death (3). The difference between those studies and the Zutphen Study may be explained as follows.

In 1960 the average body height of the Zutphen men was 1.74 m. and their average body weight was 73 kg, resulting in a Quetelet Index (weight/height²) of 24 kg/m². Using a Quetelet Index of 27 as a cut-off point about 10% of the men could be called overweight (15). That percentage of overweight men is not particular high compared to the 30% found in the U.S. Railroad Study (12). During 10 years of follow-up the Zutphen men gained on an average 4 kg body weight (16). Therefore it may be concluded that in the Zutphen men, who were not particular fat in 1960, were in a dynamic phase of developing mass obesity. That may be a reason for the strong relationship between subscapular skinfold thickness and CHD-death observed in the Zutphen Study.

The smoking habits of the Zutphen men differed from the men in other prospective studies (12, 18). Several men smoked besides cigarettes also cigars and pipes. In 1960 76% smoked cigarettes, 65% cigars and 19% pipes. Only 31 men (3.5%) never smoked. The relative risk of smokers compared to non-smokers (never and ex-smokers) varied between 3 and 4. In univariate logistic regression analyses cigarette smoking was not significantly related to CHD-death but in multivariate analysis the relationship between smoking more than 20 cigarettes/day and CHD became of borderline significance.

In uni and multivariate analyses age was weakly related to CHD-death. It can be concluded that serum cholesterol and subscapular skinfold thickness are more potent risk indicators for CHD-death than age.

Only age was very strongly positively related to 10 year cancer death. There was a tendency to an inverse relation between subscapular skinfold thickness and cancer death. This merits further investigation because an inverse relation between skinfold thickness and cancer death and a positive relation between

skinfold thickness and CHD may be the explanation for no relation between skinfold thickness and death from all causes. In a prospective study of the American Cancer Society the highest cancer death rates were observed among men at the extremes of the relative weight distribution (2). Cancer death rates did not differ much among men with relative weights between 80 and 140%. In the Whitehall Study no relation was found between the Quetelet Index (weight/height²) and cancer death. Studies on the relation between skinfold thickness and cancer death have not been reported yet.

In several prospective studies an inverse relation was observed between serum cholesterol and total cancer (4, 5, 6, 7, 8, 9). Such a relation was not found in the Zutphen Study and some other studies (20, 21). The available evidence suggests that an inverse relation between serum cholesterol at baseline and total cancer incidence or death during a certain period of follow-up is unlikely.

Age, as expected, was the strongest determinant of 10 year death from all causes. Besides age, systolic blood pressure was strongly related to death from all causes. That relationship was also observed in other prospective studies (12, 22) and was one of the reasons to choose total mortality as an endpoint in the Hypertension Detection and Follow-up Program (23).

In this study, as in other studies (3), no relation was found between skinfold thickness and death from all causes. Serum cholesterol was weakly positively related to death from all causes. In other prospective studies U of J shaped curves were found when serum cholesterol was plotted against total mortality (7, 8, 9). Definite conclusions about the shape of the curve for the relation between serum cholesterol and total mortality can not be drawn.

It can be concluded that systolic blood pressure is a risk indicator for both CHD-death and total mortality. The situation is not so clear for subscapular skinfold thickness and serum cholesterol. The results of recently reported studies on those risk indicators showed clearly that a positive relationship of a risk indicator to a prevalent chronic disease e.g. CHD, does not mean automatically that such a risk indicator is positively related to total mortality (7, 8, 9). That may be caused by the fact that two thirds of all deaths in middle-aged men is due to other diseases than CHD. If serum cholesterol is unrelated to these diseases only a weak relation may be expected with death from all causes. It may also be possible that a risk indicator is positively related to a certain disease but even more strongly inversely to an other disease. In that case an inverse relation will be observed with death from all causes. Therefore risk indicators for specific diseases should also be examined in relation to death from all causes. This provides a possibility to evaluate what risk characteristics are important for the general health status of the population.

Acknowledgements

A longitudinal study requires the cooperation of a large number of people. We would like to thank the Zutphen men who participated faithfully in the surveys. The enthusiasm with which the fieldwork team in Zutphen, especially E.B. Boeschieter, M.D., Mrs. A.H. Thomassen-Gysbers and Mrs. J. Brands-Thomassen, carried out the surveys is very much appreciated. We are much indebted to the late Prof.Dr. F.S.P. van Buchem, who was the principal investigator of the study in the period 1960-1975. Finally we would like to thank our colleagues of the Laboratory of Physiological Hygiene, School of Public Health, Minneapolis, Minnesota, for their support during data analysis.

References

1. Pooling Project Research Group.
Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG-abnormalities to incidence of major coronary events: Final report of the Pooling Project.
J.Chron.Dis. 1978; 31: 201-306.
2. Lew, E.A., Garfinkel, L.
Variations in mortality by weight among 750,000 men and women.
J.Chron.Dis. 1979; 32: 563-576.
3. Keys, A.
W.O. Atwater memorial lecture: overweight, obesity, coronary heart disease and mortality.
Nutr.Rev. 1980; 38: 297-307.
4. Cambien, F., Ducimetiere, P., Richard, J.
Total serum cholesterol and cancer mortality in a middle-aged male population.
Am.J.Epidemiol. 1980; 112: 388-394.
5. Kark, J.D., Smith, A.H., Hames, C.G.
The relationship of serum cholesterol to the incidence of cancer in Evans County, Georgia.
J.Chron.Dis. 1980; 33: 311-322.
6. Williams, R.R., Sorlie, P.D., Feinleib, M., McNamara, P.M., Kamel, W.B., Dawber, T.R.
Cancer incidence by levels of cholesterol.
J.Am.Med.Ass. 1981; 245: 247-252.
7. Kagan, A., McGee, D.L., Yano, K., Rhoads, G.G., Nomura, A.
Serum cholesterol and mortality in a Japanese-American population. The Honolulu Heart Program.
Am.J.Epidemiol. 1981; 114: 11-20.
8. Kozarevic, D., McGee, D., Vojvodic, N., Gordon, T., Racic, Z., Zukel, W., Dawber, T.
Serum cholesterol and mortality. The Yugoslavia Cardiovascular Disease Study.
Am.J.Epidemiol. 1981; 114: 21-28.
9. Garcia-Palmieri, M.R., Sorlie, P.D., Costas, R. Jr., Havlik, R.J.
An apparent inverse relationship between serum cholesterol and cancer mortality in Puerto Rico.
Am.J.Epidemiol. 1981; 114: 29-40.
10. Keys, A., Aravanis, C., Blackburn, H., Van Buchem, F.S.P., Djordjevic, B.S., Dontas, A.S., Fidanza, F., Karvonen, M.J., Kimura, N., Lekos, D., Monti, M., Puddu, V., Taylor, H.L.
Epidemiological studies related to coronary heart disease: Characteristics of men aged 40-59 in seven countries.
Acta Med.Scand. 1967; 460 (Suppl.).

11. Keys, A.

Coronary heart disease in seven countries.
Circulation 1970; 41 (Suppl. 1).

12. Keys, A.

Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease.
Cambridge, Massachusetts, and London, England, Harvard University Press, 1980.

13. Abell, A.A., Levy, B.B., Brody, B.B., Kendall, F.E.

A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and a demonstration of its specificity.
J.Biol.Chem. 1952; 195: 357-366.

14. Anderson, J.T., Keys, A.

Cholesterol in serum and lipoprotein fractions: Its measurement and stability.
Clin.Chem. 1956; 2: 145-149.

15. Dixon, W.J., Brown, M.B.

BMDP-81 Biomedical Computer Programs P-series.
Berkeley, Los Angeles, London, University of California Press, 1981.

16. Kronhout, D.

Energy and macronutrient intake in lean and obese middle-aged men (The Zutphen Study).
Accepted for publication by the American Journal of Clinical Nutrition.

17. Kronhout, D.

Longitudinal changes in energy and macronutrients in 871 middle-aged men during 10 years of follow-up (The Zutphen Study).
Accepted for publication by the American Journal of Clinical Nutrition.

18. Reid, D.D., Hamilton, P.J.S., McCartney, P., Rose, G., Jarrett, R.J.,

Keen, H.

Smoking and other risk factors for coronary heart disease in British civil servants.

Lancet 1976; II: 979-984.

19. Jarrett, R.J., Shipley, M.J., Rose, G.

Weight and mortality in the Whitehall Study.
Brit.Med.J. 1982; 285: 535-537.

20. Rose, G., Shipley, M.J.

Plasma lipids and mortality: A source of error.
Lancet 1980; I: 523-526.

21. Dyer, A.R., Stamler, J., Paul, O., Shekelle, R.B., Schoenberg, J.A.,

Berkson, D.M., Lepper, M., Colette, P., Shekelle, S., Lindberg, H.A.

Serum cholesterol and risk of death from cancer and other causes in three Chicago epidemiological studies.
J.Chron.Dis. 1981; 34: 249-260.

22. Kannel, W.B., Sorlie, P.

Hypertension in Framingham.
In: Epidemiology and control of hypertension.
Paul, O. (Ed).
Symposia Specialists, Miami Florida, 1975, p. 553-590.

23. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program.

1. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension.

J. Am. Med. Ass. 1979; 242: 2562-2571.

Table 1: Risk indicators (m + s.d.) in men free from CVD at entry who died from CHD during 10 years of follow-up or survived.

Risk indicator	10 year CHD-death Survivors		p-value
	n = 28	n = 748	
Age	(y) 51.7 + 5.1	49.5 + 5.5	0.043
Serum cholesterol	(mg/dl) 263.6 + 40.3	233.9 + 44.2	0.001
Systolic blood pressure	(mmHg) 154.0 + 21.4	141.9 + 19.0	0.001
Diastolic blood pressure	(mmHg) 94.9 + 11.0	88.9 + 12.1	0.010
Body height	(cm) 173.8 + 6.5	173.5 + 6.6	0.826
Body weight	(kg) 77.2 + 9.0	72.5 + 9.7	0.011
Triceps skinfold	(mm) 11.6 + 4.4	9.7 + 3.9	0.011
Subscapular skinfold	(mm) 18.4 + 6.1	14.8 + 5.6	0.001

Table 2: Logistic regression of 10-year CHD-death on risk indicators

Risk indicators	Univariate		Multivariate	
	$\hat{\beta}$	t	$\hat{\beta}$	t
Age	(y) 0.060	1.66	0.074	1.86
Serum cholesterol	(mg/dl) 0.013	3.36	0.013	3.15
Systolic blood pressure	(mmHg) 0.022	2.81	0.013	1.48
Subscapular skinfold	(mm) 0.099	3.32	0.093	2.57
More than 20 cigarettes/day	0.333	0.93	0.603	1.61

Table 3: Major risk factors (m ± s.d.) in men who died from cancer during 10 years of follow-up or survived.

Risk factor	10 year cancer death		Survivors	p-value
	n = 44		n = 769	
Age	(y)	52.9 ± 4.8	49.6 ± 5.5	<0.001
Serum cholesterol	(mg/dl)	237.8 ± 56.4	234.5 ± 44.7	0.722
Systolic blood pressure	(mmHg)	144.0 ± 18.8	142.2 ± 19.0	0.532
Diastolic blood pressure	(mmHg)	89.0 ± 12.6	89.0 ± 12.1	0.999
Body height	(cm)	174.1 ± 6.5	173.5 ± 6.7	0.568
Body weight	(kg)	72.2 ± 9.0	72.6 ± 9.7	0.806
Triceps skinfold	(mm)	9.2 ± 3.9	9.8 ± 3.9	0.330
Subscapular skinfold	(mm)	13.5 ± 5.8	14.8 ± 5.6	0.139

Table 4: Risk indicators (m ± s.d.) in men who died from all causes during 10 years of follow-up or survived.

Risk indicator	10 year death from all causes		Survivors	p-value
	n = 109		n = 769	
Age	(y)	52.9 ± 4.9	49.6 ± 5.5	<0.001
Serum cholesterol	(mg/dl)	243.5 ± 51.3	234.5 ± 44.7	0.064
Systolic blood pressure	(mmHg)	150.5 ± 23.9	142.2 ± 19.0	0.001
Diastolic blood pressure	(mmHg)	93.4 ± 14.3	89.0 ± 12.1	0.002
Body height	(cm)	173.6 ± 6.4	173.5 ± 6.7	0.887
Body weight	(kg)	73.1 ± 10.1	72.6 ± 9.7	0.598
Triceps skinfold	(mm)	10.2 ± 4.2	9.8 ± 3.9	0.326
Subscapular skinfold	(mm)	15.1 ± 6.0	14.8 ± 5.6	0.584

Table 5: Logistic regression of 10-year death from all causes on risk indicators

Risk indicator	Univariate		Multivariate	
	β	t	β	t
Age	(y)	0.098 4.51	0.093 4.21	
Serum cholesterol	(mg/dl)	0.004 1.68	0.004 1.57	
Systolic blood pressure	(mmHg)	0.017 3.44	0.015 2.80	

Figure 2: Relation between systolic blood pressure and 10 year death rates from CHD, cancer and all causes

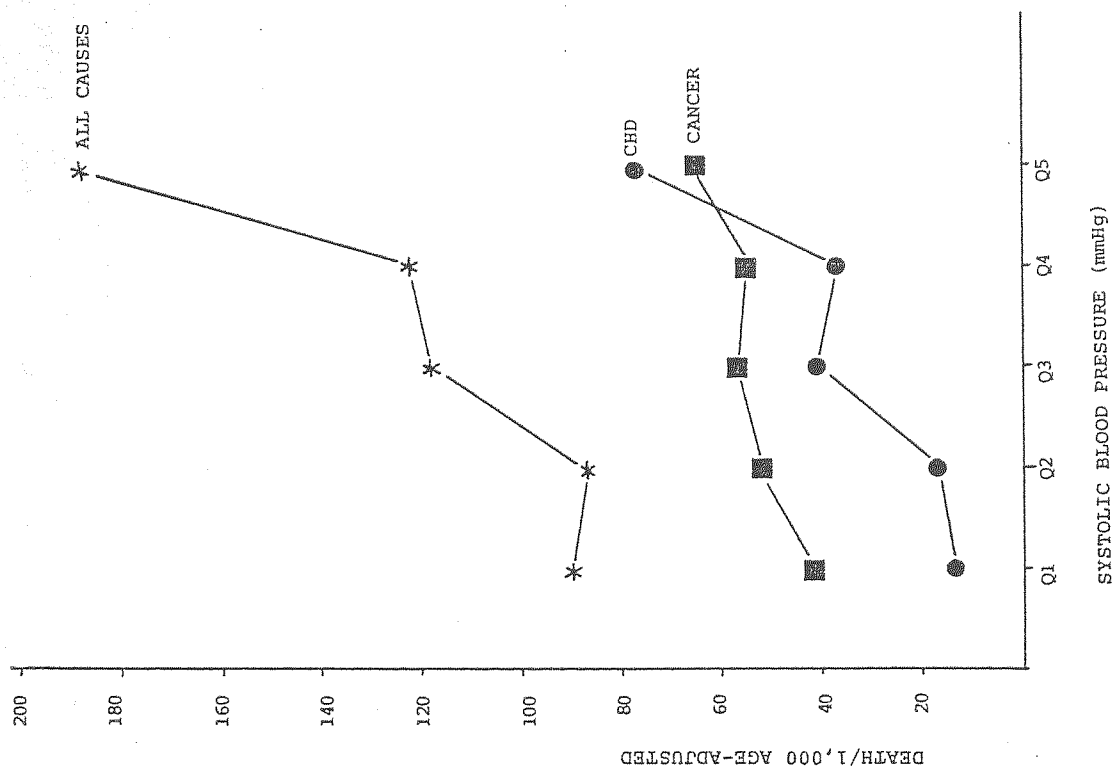


Figure 1: Relation between serum cholesterol and 10 year death rates from CHD, cancer and all causes

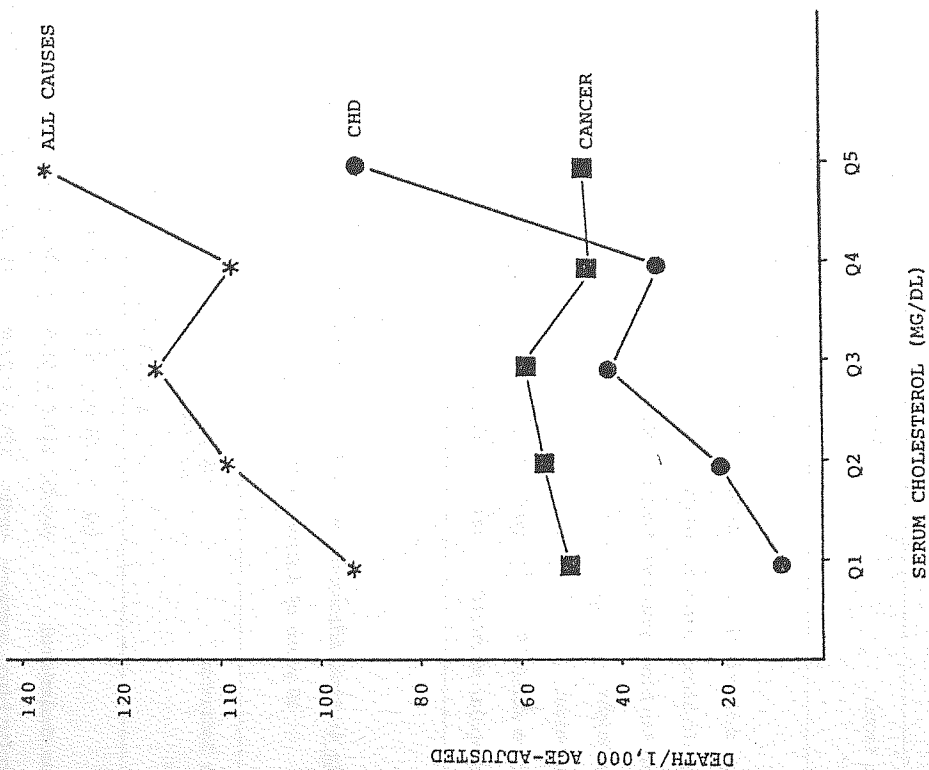


Figure 3: Relation between subscapular skinfold and 10 year death rates from CHD, cancer and all causes

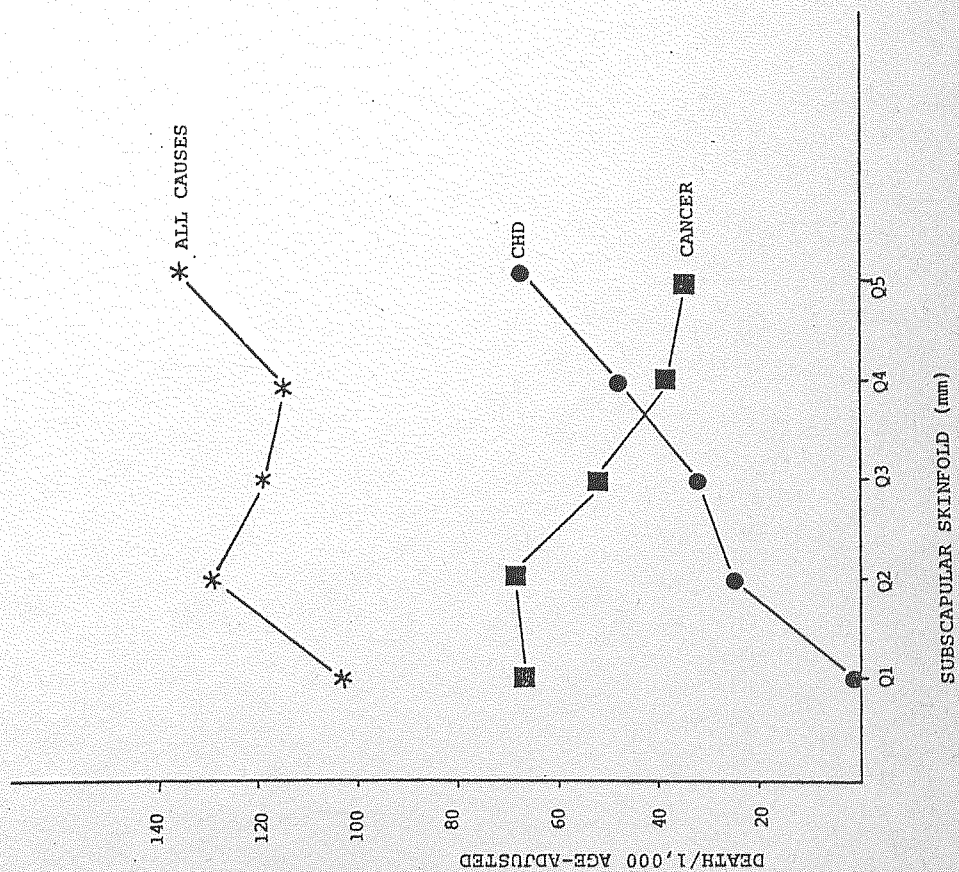


Figure 4: Relation between smoking habits and 10 year death rates from CHD, cancer and all causes

