

# Handboek StiffnoGraph



# Inhoudsopgave

<b>Deel I Gebruiksaanwijzing StiffnoGraph</b>	<b>3</b>
I.1 Gebruiksaanwijzing	3
I.2 Principe van de meting	3
I.3 Waarschuwingen	3
I.4 Beoogde gebruikers	4
I.5 Kenmerken	4
I.6 Symbolen	5
I.7 Display	5
I.8 Installatie van de batterij	6
I.9 Werking	6
I.10 Versnelde Plethysmografie	6
I.11 Gebruik van de draagriem	7
I.12 Specificaties	8
I.13 Reiniging	8
I.14 Elektromagnetische interferentie	8
I.15 Probleemoplossing	9
I.16 Garantie	10
<b>Deel II (Risico)factoren van arteriële verstijving en verkalking</b>	<b>11</b>
II.1 Associate Professor Dr. Cees Vermeer	11
II.2 Arteriële verstijving en verkalking	11
II.3 Factoren die invloed hebben op arteriële verstijving en verkalking	12
II.4 Vitamine K-insufficiëntie	13
II.5 Vitamine D-insufficiëntie	19
II.6 Onvoldoende inname van vitamine C	20
II.7 Onvoldoende inname van vitamine A	21
II.8 Onvoldoende inname van vitamine B12	22
II.9 Onvoldoende inname van vitamine E	23
II.10 Suikerziekte	24
II.11 Leeftijd	24
II.12 Geslacht	24
II.13 Roken	24
II.14 Hoge bloeddruk	25
II.15 Stress	25
II.16 Overgewicht	25
II.17 Verhoogd cholesterol	26
II.18 Verhoogd triglyceride	26
II.19 Ongunstig lipide profiel (LDL/HDL)	26
II.20 Hoog suiker gebruik	27
II.21 Chronisch nierlijden	27
<b>Deel III Declaration of Conformity for EN 60601-1-2</b>	<b>28</b>
III Declaration of Conformity for EN 60601-1-2	28

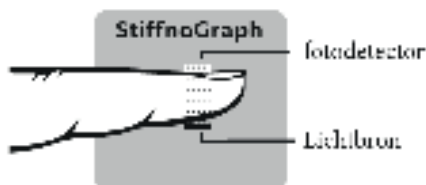
# Deel I Gebruiksaanwijzing StiffnoGraph

## I.1 Gebruiksaanwijzing

Hartelijk dank voor uw keuze voor de StiffnoGraph, ons innovatieve Point of Care apparaat voor het monitoren van de vasculaire gezondheid in minder dan 2 minuten. De StiffnoGraph wordt gebruikt bij volwassenen en kinderen door zorgverleners, zoals huisartsen, orthomoleculair geneeskundigen, sportartsen, alternatief geneeskundigen, natuurgeneeskundigen, diëtisten en fysiotherapeuten. De StiffnoGraph is een niet-invasief vingertop apparaat dat in de gezondheidszorg gebruikt wordt voor het beoordelen van de arteriële verstijving, SpO<sub>2</sub>, hartslag en voor een evaluatie van de vitamine K status (in combinatie met de Vermeer Index). Dit revolutionaire apparaat stelt zorgverleners in staat om snel inzicht te krijgen in de vasculaire stijfheid en zo mede een beeld te krijgen van het risico op vitamine K-insufficiëntie. Onvoldoende inname van dit vitamine, maar ook van de vitaminen B12, C, D of E vormt een risicofactor voor tal van ziekten (dit zal worden besproken in Deel II door associate professor dr. Cees Vermeer). De StiffnoGraph is beschermd door patent-aanvraag WO 2016/131993 A2.

## I.2 Principe van de meting

Vasculaire kenmerken worden geregistreerd door een techniek die bekend staat als de versnelde plethysmografie, die speciaal is aangepast voor de hieronder vermelde toepassingen. Het apparaat bevat een duale lichtbron (rood LED en infrarood LED) en een fotodetector. Bot, weefsel, pigmentatie en veneus bloed absorberen een constante hoeveelheid licht in de tijd. Het arteriële bloed daarentegen pulseert en absorbeert variabele hoeveelheden licht gedurende de pulsatie van de bloedstroom. De onderliggende technologie maakt het mogelijk dat de StiffnoGraph de SpO<sub>2</sub>, hartslag en vaatstijfheid kan meten. Tevens wordt er gebruik gemaakt van de Vermeer Index om vitamine K-insufficiëntie vast te stellen.



## I.3 Waarschuwingen

- Informeer uw cliënt over het doel van de meting en de wijze van uitvoering.
- Laat uw cliënt zijn/haar vinger in de StiffnoGraph steken. Gebruik de middelvinger of wijsvinger voor het beste resultaat.
- De vinger dient schoon te zijn. Nagellak als ook gel/acryl nagels dienen verwijderd te worden daar deze de uitslag kunnen beïnvloeden of tot een foutmelding op de display kunnen leiden.
- Indien de vingers koud zijn, zal de bloedstroom verminderd zijn; dit kan leiden tot onjuiste of abnormale waarden. Het opwarmen van de handen door ze tegen elkaar te wrijven of te wassen met warm water helpt om de bloedstroom te verbeteren.
- De batterij kan lekken of exploderen als deze verkeerd gebruikt of niet goed afgevoerd wordt. Verwijder de batterij als het apparaat meer dan 30 dagen niet gebruikt wordt.
- De StiffnoGraph dient enkel gebruikt te worden door getrainde personen.
- Gebruik de StiffnoGraph niet in of in de buurt van een MRI scanner of CT scanner, in een explosieve atmosfeer of bij zuigelingen of neonaten.
- De StiffnoGraph is alleen bedoeld als hulpmiddel bij de beoordeling van zorgbehoevenden/cliënten. Hij dient gebruikt te worden in combinatie met andere methoden voor de klinische diagnostiek.
- Verwijder eventuele voorwerpen die de prestaties van de StiffnoGraph kunnen belemmeren (bijvoorbeeld bloeddrukmeters).
- De StiffnoGraph dient buiten bereik van jonge kinderen gehouden te worden. Kleine onderdelen zoals batterijklepje en de batterij kunnen verstikkingsgevaar opleveren.
- Hoge concentraties disfunctioneel hemoglobine zoals carboxyhemoglobine of methemoglobine kunnen

- van invloed zijn op de nauwkeurigheid van de meting.
- Intravasculaire kleurstoffen zoals Cardiogreen kunnen invloed hebben op de nauwkeurigheid van de StiffnoGraph.
- De prestaties van de StiffnoGraph kunnen beïnvloed worden door de aanwezigheid van een defibrillator.
- De cliënt/patiënt dient kalm te zijn gedurende de meting en de hand dient in een stabiele positie gehouden te worden. De nauwkeurigheid van de StiffnoGraph zal minder zijn als de meting direct wordt uitgevoerd na het sporten of na het handen schudden.
- Gebruik de StiffnoGraph niet in combinatie met een infuus in de arm. Een infuus kan interfereren met de bloedstroom en leiden tot onnauwkeurige metingen.
- De werking van de StiffnoGraph kan worden beïnvloed door het gebruik van een elektro- chirurgische eenheid (ESU).
- De StiffnoGraph mag niet vlak naast of gelijktijdig met andere apparatuur gebruikt worden. Als gelijktijdig of aangrenzend gebruik noodzakelijk is, moet het apparaat zorgvuldig worden geobserveerd om de normale werking te garanderen.
- Gebruik van draagriem kan letselisico, waaronder wurging, veroorzaken.
- De display van de StiffnoGraph zal uitschakelen als het apparaat 15 seconden niet wordt gebruikt.
- De StiffnoGraph niet steriliseren, autoclaveren, of onderdompelen in vloeistof. Giet of spuit geen vloeistoffen op het apparaat.
- Gebruik geen bijtende of schurende reinigingsmiddelen, of een reinigingsmiddel met ammoniumchloride of isopropylalcohol.
- Een flexibel circuit verbindt de twee helften. Dit flexibele circuit is niet bestand tegen overmatig verdraaien, hard trekken of overstrekken.
- De StiffnoGraph voldoet aan IEC 60601-1-2 voor elektromagnetische compatibiliteit van medische elektrische apparatuur en / of systemen. Deze norm is bedoeld om een redelijke bescherming te bieden tegen schadelijke storing in een typische medische omgeving. Vanwege de toename van radiofrequente elektrische inrichtingen en andere elektrische ruis in de gezondheidszorg en andere omgevingen, is het mogelijk dat hoge niveaus van dergelijke storingen in de nabijheid, of de sterkte van de bron, de prestaties van het apparaat beïnvloeden.
- Draagbare en mobiele radiofrequente communicatieapparatuur kan invloed hebben op medische elektrische apparatuur.
- Volg de lokale, provinciale en nationale verordeningen en recyclingvoorschriften met betrekking tot verwijdering of recycling van de StiffnoGraph en componenten, inclusief batterij.
- Open de StiffnoGraph niet, behalve het batterijklepje. De StiffnoGraph bevat geen door de gebruiker te repareren onderdelen. Alleen gekwalificeerd personeel kan onderhoud verrichten.
- Stel de StiffnoGraph niet bloot aan vocht; dit om nauwkeurige prestaties en veiligheid te garanderen.
- In overeenstemming met de Europese richtlijn betreffende afgedankte elektrische en elektronische apparatuur (AEEA) mag de StiffnoGraph niet vernietigd worden als ongesorteerd afval. De StiffnoGraph bevat WEEE-materialen; neem contact op met uw leverancier met betrekking tot terugname of recycling van het apparaat.
- Volg de algemene richtlijnen voor Point of Care metingen als men de StiffnoGraph gebruikt.

#### **I.4 Beoogde gebruikers**

De StiffnoGraph is bedoeld voor gebruik door zorgverleners zoals huisartsen, orthomoleculair geneeskundigen, sportartsen, natuurgeneeskundigen, alternatief geneeskundigen, diëtisten en fysiotherapeuten.

#### **I.5 Kenmerken**








- Helder LED display.
- Licht, compact en draagbaar.
- De batterij gaat 20 uur mee (bij continu gebruik).

Aanbevolen gebruik:

- Plaats de StiffnoGraph op de vinger van de cliënt. Voor het beste resultaat gebruikt u de middelvinger of de wijsvinger.

- De vinger dient schoon te zijn, nagellak en gel/acryl vingernagels dienen verwijderd te worden.
- Indien de vingers koud zijn, is de bloedstroom verminderd en zijn abnormale uitslagen mogelijk. Warm de handen op door ze tegen elkaar te wrijven of door ze in warm water te houden om zo de bloedstroom te verbeteren.
- Lees ook de waarschuwingen (paragraaf I.3) van dit handboek.

## I.6 Symbolen

Symbol	Omschrijving
	Waarschuwing!
	Volg de gebruiksaanwijzing
	Batterij
	CE Markering met verwijzing van conformiteit met EC Directie No. 93/42/EEC betreffende medisch devices
	Toegestaan onderdeel type IIF (patiënt isolatie van elektrische schokken)
IPX 2	Bestand tegen binnenstruimen van druppels
	Productiedatum
	Gebruikte batterijen mogen niet worden weggegooid met huishoudelijk afval. Batterijen moeten worden gedeponeerd bij een verzamelpunt voor lege batterijen. Dit StiffnessGraph mag niet worden weggegooid met huishoudelijk afval. Informeer naar de mogelijkheden voor milieuvriendelijke en correcte verwijdering. Houd rekening met plaatselijke regelgeving.

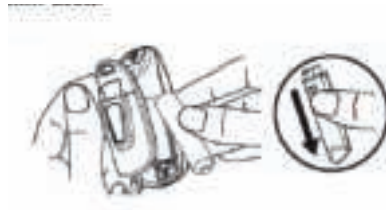
## I.7 Display



1	Full color OLED display
2	Schakelaar
3	Opening om draagriem te bevestigen
4	Deksel van het batterijvak
5	Stiffness score
6	BPM / Stiffness score / SpO2

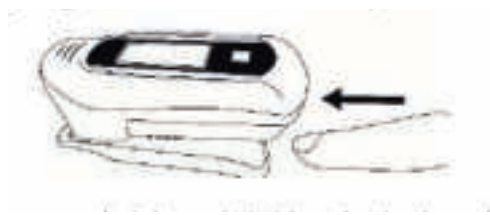
## I.8 Installatie van de batterij

De 1,5 Volt AAA alkaline batterij levert de energie voor 20 uur continu gebruik. Open het batterijcompartiment door het klepje voorzichtig te verplaatsen in de richting van de pijlen. U kunt nu de batterij installeren. Let hierbij goed op de polariteitsmarkeringen (+ en -) zoals de illustratie hieronder laat zien.



## I.9 Werking

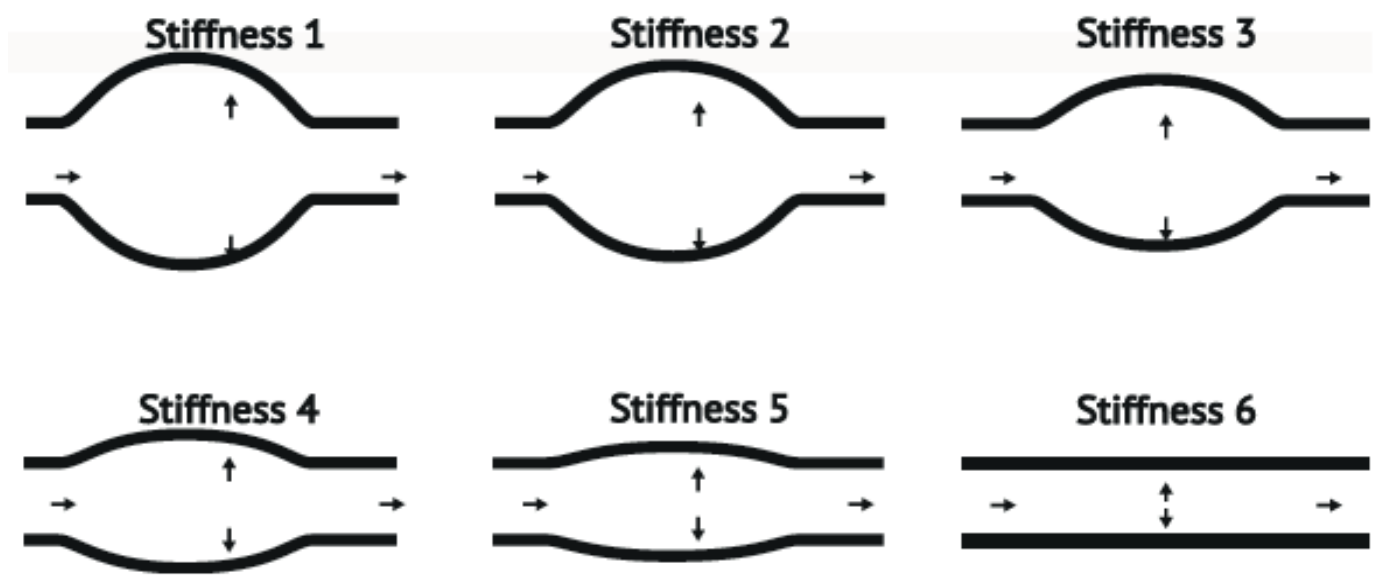
1. Open de StiffnoGraph en plaats de StiffnoGraph op de vinger van de cliënt. Gebruik de middelvinger of wijsvinger voor het beste resultaat (zie onderstaande tekening).



2. Het apparaat wordt automatisch ingeschakeld, nadat de vinger is geplaatst.
3. Zorg ervoor dat de vinger plat ligt (niet op de zijkant) en zich in het midden van het apparaat bevindt.
4. Zorg ervoor dat de handen niet koud zijn.
5. Correcte positionering van het apparaat op de vinger is belangrijk voor accurate metingen.
6. De meting duurt 1 minuut. In de tussentijd zult u de verschillende stadia van vaatstijfheid (Arterial Stiffness) zien op het scherm.
7. De resultaten zijn een indicatie voor Arterial Stiffness, zuurstofsaturatie en hartslag en verschijnen na 1 minuut op het scherm.

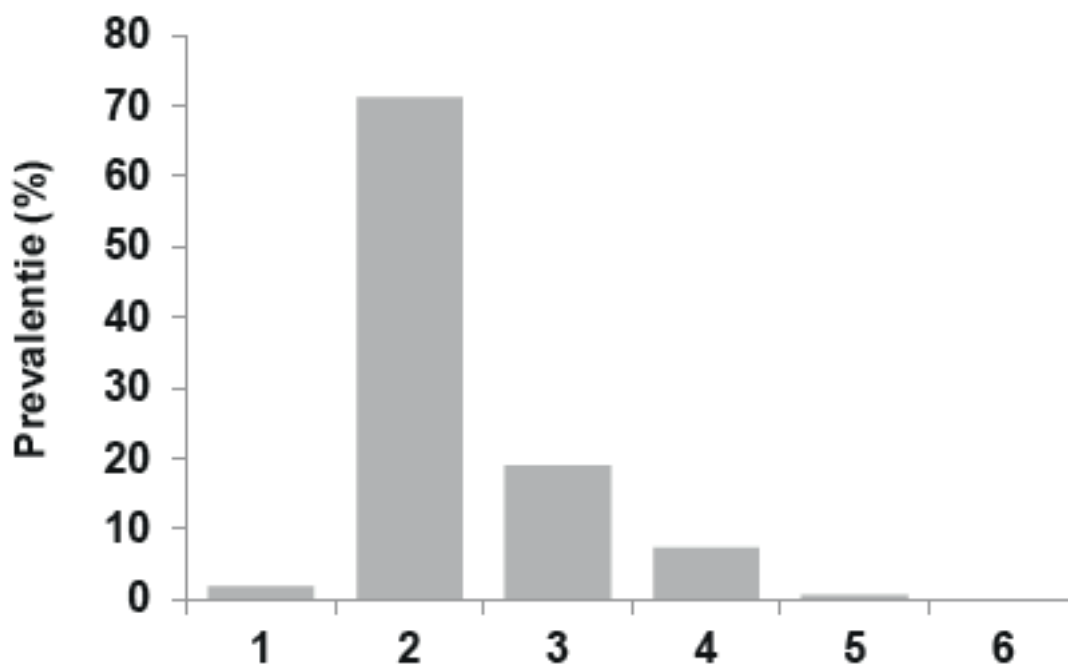
## I.10 Versnelde Plethysmografie

Arteriële verstijving is onderverdeeld in 6 niveaus, en voor een correcte beoordeling van de resultaten dient men ook de leeftijd van de cliënt in acht te nemen. De toenemende arteriële verstijving wordt symbolisch weergegeven middels de onderstaande afbeeldingen. Behalve in de klinische praktijk, vormt de “Vermeer Index” ook bij mens-gebonden wetenschappelijke studies een snelle manier voor het schatten van de vitamine K-status en vitamine K-behoefte.



### Waarschuwing:

De classificering van de arteriële conditie en bloedcirculatie is uitsluitend bedoeld voor referentiedoelinden! Raadpleeg een arts voor verder advies! In de algemene bevolking tussen de 35 en 65 jaar zal meestal de Stiffness score “2” of “3” gezien worden. Een voorbeeld van de prevalentie van de diverse scores in een cohort van gezonde personen in genoemde leeftijdsklasse uit de regio Zuid-Limburg is weergegeven in onderstaande Figuur 1. Zoals zal worden uitgelegd in deel II van dit handboek verdienen met name personen met een score van 4 en hoger speciale aandacht. Onder patiënten met gediagnosticeerde hart- en vaatziekten, nierziekten, COPD of metabool syndroom zullen de scores “4”, “5” en “6” vaker voorkomen.



Figuur 1: De prevalentie van de Stiffness score in een cohort van gezonde personen (mannen en vrouwen) tussen de 35 en 65 jaar.

### I.11 Gebruik van de draagriem

Een draagriem wordt meegeleverd voor het gemak van de gebruiker. Het apparaat werkt zowel met als zonder draagriem. Bevestig de draagriem zoals hieronder gedemonstreerd.



## I.12 Specificaties

- Batterij (1 “AAA” Alkaline batterij).
- Milieu omstandigheden:
  - o Bedrijfstemperatuur: 5°C - 40°C (41°F – 104°F)
  - o Opslagtemperatuur: -30°C - 70°C (-4°F – 158°F)
  - o Relatieve vochtigheid: 10% - 90% (geen condensvorming)
  - o Atmosferische druk: 70kPa – 101kPa
- Hartslag: 30 - 250 ± 1 bpm (beats per minute).
- SpO2 meetgebied van de meting: 0% - 100%.
- SpO2 nauwkeurigheid: 70 - 100 %: ± 2%.
- Stiffness score : 1 - 6 ± 1.
- Gewicht: 26 g (zonder batterij).
- Afmetingen: 67,5 x 38 x 25 mm.
- Normen:
  - o IEC60601-1
  - o IEC60601-1-2
  - o ISO 80601-2-61
- Markering: CE / MDD
- Classificering:
  - o Class B
  - o Type BF
- De golflengte van het rode LED is 660 nm en infrarood LED is 910 nm met maximaal optisch vermogen van 4 mW.

## I.13 Reiniging

Reiniging van de StiffnoGraph is net zo belangrijk als correct gebruik. Schakel de StiffnoGraph uit alvorens deze schoon te maken. Voor het reinigen van de StiffnoGraph dient u gebruik te maken van een zachte, vochtige doek. Het bovengenoemde algemene schoonmaakproces is niet voor infectiepreventie. Neem contact op met de specialist voor het protocol van besmettelijke infecties. Hoge vochtigheid kan gevolgen hebben voor de levensduur.

## I.14 Elektromagnetische interferentie

### Waarschuwing!

De StiffnoGraph is getest en voldoet aan de eisen voor medical devices van de IEC 60601-1- 2 en MDD 93/42/EEC zoals gewijzigd op 2007/47/EC. Deze normen zijn opgesteld om een redelijke bescherming te garanderen tegen schadelijke interferentie in een typisch medische omgeving. Vanwege de toename aan radiofrequente verzendende elektrische apparatuur en andere elektrische ruis in zorgomgevingen (bijvoorbeeld elektro-chirurgische eenheden, mobiele telefoons, mobiele zendontvangers, elektrische apparaten en hoge-definitie televisie), is het mogelijk dat hoge niveaus veroorzaakt worden door de nabijheid of de sterkte van een bron en dit kan leiden tot het ontwrichten van de werking van dit apparaat. De StiffnoGraph is niet bedoeld voor gebruikers in omgevingen waar de hartslag kan worden verstoord door elektromagnetische interferentie. Tijdens een dergelijke verstoring kunnen metingen ongeschikt lijken of de monitor lijkt mogelijk niet correct te werken.

**Waarschuwing:** kabels, PC's, laptops en accessoires kunnen een negatieve invloed hebben op de prestaties van de StiffnoGraph.

**Waarschuwing:** bij voorkeur niet stapelen met, of gebruiken dicht bij andere apparatuur.

**Waarschuwing:** gebruik van andere accessoires resulteert in onnauwkeurige uitslagen.



## I.15 Probleemoplossing

Mocht u tijdens het gebruik van de StiffnoGraph oplopen tegen een van de volgende problemen, raadpleeg dit schema bij het oplossen van het probleem. Als het probleem zich blijft voordoen neem dan contact op met uw leverancier.

Probleem	Mogelijke oorzaak	Oplossing
De StiffnoGraph gaat niet aan.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Geen batterij of de batterij is leeg.</li> <li>2. De batterij is niet correct gemonteerd.</li> <li>3. Vinger heeft of is verkeerd geplaatst.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vervang batterij door een nieuwe batterij.</li> <li>2. Controleer type batterij.</li> <li>3. Houd de vinger stil of breng de vinger naar het midden van de sensor.</li> </ol>
SpO2% of hartslag wordt mist weergegeven.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lage vinger puls kwaliteit.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Herplaats de vinger.</li> <li>2. Verwarm de vinger d.m.v. wrijven.</li> <li>3. Gebruik een andere vinger.</li> </ol>
Vastlopen of een leeg scherm	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. OLED display is defect.</li> <li>2. Elektromagnetische interferentie (EMI).</li> <li>3. Vinger kan trillen of is verkeerd geplaatst.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. De meting is misschien onbetrouwbaar, stop met het gebruik van het apparaat.</li> <li>2. Verwijder de omringende elektronische apparaten in de buurt.</li> <li>3. Houd de vinger stil of breng de vinger naar het midden van de sensor.</li> </ol>
Onmogelijk te activeren	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. De batterij is leeg.</li> <li>2. De schakelaar kan stuk zijn.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vervang de batterij.</li> <li>2. Probeer apparaat opnieuw op te starten na het installeren van de nieuwe batterij.</li> </ol>
Batterij symbool verschijnt op het scherm	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. De batterij is bijna leeg.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vervang de batterij.</li> </ol>
Error 1	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vinger is niet juist geplaatst.</li> <li>2. Nagel is bedekt met nagellak.</li> <li>3. Vinger is niet schoon.</li> <li>4. Sensor is defect.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vinger op de juiste manier in het apparaat plaatsen.</li> <li>2. Nagellak verwijderen.</li> <li>3. Vinger goed schoonmaken.</li> <li>4. Indien het probleem blijft aanhouden, neem contact op met uw leverancier.</li> </ol>
Error 2	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Signaal is erg zwak.</li> <li>2. Slechte bloeddoorstroming.</li> <li>3. Extern materiaal blokkeert de sensor.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vinger goed schoonmaken.</li> <li>2. Verwarm de vinger d.m.v. wrijven.</li> <li>3. Eventuele nagellak verwijderen.</li> </ol>
Error 3	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Een of meerdere parameters worden niet weergegeven.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vinger opnieuw in het apparaat plaatsen.</li> <li>2. Verwarm de vinger dan v. wrijven.</li> <li>3. Vinger goed schoonmaken.</li> </ol>

## I.16 Garantie

VitaK B.V. (handelsnaam: VitaK Innovation in Life Science) geeft de koper een garantie voor een periode van twaalf maanden vanaf de datum van aankoop, voor elke StiffnoGraph met uitzondering van de batterij, vering, draagriem en het slotje van de draagriem.

VitaK zal elke StiffnoGraph repareren of vervangen indien er een defect is ontstaan in één van de overige onderdelen, onder voorwaarde dat dit defect niet is ontstaan door onzorgvuldig gebruik (bijvoorbeeld onderdompeling in water). Reparatie of vervanging zijn kosteloos, mits VitaK door de koper op de hoogte is gesteld van het defect onder vermelding van het serienummer, en de melding hiervan binnen de garantietermijn valt. Deze garantie is het enige rechtsmiddel voor de koper van een StiffnoGraph, die is geleverd en die binnen de garantietermijn defect is bevonden.

Deze garantie sluit bezorgkosten van en naar VitaK uit (transportkosten). VitaK behoudt zich het recht voor om een vergoeding te vragen voor gemaakte kosten indien de ter reparatie aangeboden StiffnoGraph binnen de specificaties wordt bevonden.

De StiffnoGraph is een nauwkeurig elektronisch instrument en dient gerepareerd te worden door getraind personeel van VitaK. Elk teken of bewijs van het openen van de StiffnoGraph, reparaties door personeel, dat niet in dienst is van VitaK, of elk soort misbruik van de StiffnoGraph zal de garantie ongeldig maken. Al het werk buiten de garantie zal gedaan worden volgens de standaard tarieven van VitaK, en wordt in rekening gebracht vanaf de aflevering bij VitaK. VitaK is niet verantwoordelijk voor andere kosten die voortkomen uit een incorrect functionerende StiffnoGraph.

Er wordt geen garantie gegeven als:

- Het originele serienummer onleesbaar is.
- Er schade ontstaan is als gevolg van ongevallen, incorrect gebruik of onderdompeling in water.
- Er pogingen zijn gedaan om de StiffnoGraph te openen.
- Er veranderingen zijn aangebracht door de gebruiker of als er pogingen zijn gedaan om de StiffnoGraph te koppelen met andere apparaten.
- De originele factuur niet kan worden overlegd.
- Het serienummer ongeldig is.

Zie onze algemene leveringsvoorwaarden voor meer informatie.

## Deel II (Risico)factoren voor arteriële verstijving en verkalking

### II.1 Associate Professor Dr. Cees Vermeer

Al meer dan 40 jaar houdt Dr. Vermeer zich bezig met het verbeteren van de volksgezondheid door optimalisering van de inname van micronutriënten. Zijn werk, dat al meer dan 400 wetenschappelijke publicaties op het gebied van hart- en vaatziekten opleverde, is vooral gericht op de minst bekende vitamine: vitamine K. Hij ontdekte vele nog onbekende gezondheidsvoordelen van de K-vitamines, in het bijzonder van vitamine K2 (menaquinon). Uit zijn onderzoek van de laatste jaren blijkt dat, behalve voor de gezondheid van de hartspeer, de hartkleppen en de arteriën, vitamine K2 ook belangrijk is voor de preventie van osteoporose en voor een goede nier- en longfunctie. Dr. Vermeer is de uitvinder van de zogeheten MGP technologie, die de basis vormt voor een snelle bloedtest waarmee de vitamine K status op een accurate manier bepaald kan worden. Hij is de auteur van meer dan 50 artikelen in invloedrijke wetenschappelijke tijdschriften, waarin de diagnostische waarde van de MGP technologie is gerapporteerd bij zowel patiënten als in de algemene bevolking. MGP is de link tussen vitamine K2 inname en cardiovasculaire gezondheid, maar deze bepaling vereist een bloedafname via venapunctie en verdere analyse op het laboratorium. De StiffnoGraph daarentegen is een non-invasief apparaat dat de kwaliteit van de grote bloedvaten meet via de microcirculatie in de vinger. De pulsaties van de bloedstroom in de arteriolen van de vinger, met name de versnelling die het bloed daar krijgt bij iedere hartslag, geven een goed beeld van de stijfheid van de grote bloedvaten, zoals de aorta. Via een gepatenteerd concept ontwikkelde Dr. Vermeer een algoritme waarmee het risico op een vitamine K tekort en gerelateerde ziekten ingeschat kan worden op basis van deze vaateigenschappen. Daardoor is de StiffnoGraph een snel diagnostisch hulpmiddel voor zorgverleners die willen weten of individuen baat kunnen hebben bij extra vitamine K inname.

Met meer dan 40 jaar ervaring in cardiovasculair onderzoek, behoort Dr. Vermeer tot de belangrijkste opinieleiders binnen zijn gebied. Hij is de oprichter en Wetenschappelijk Directeur van VitaK, en hij is ook de uitvinder van een patent (aanvraag ingediend) dat het belang van vitamine K voor de microvasculaire gezondheid en het gebruik van microvasculaire karakteristieken voor het evalueren van het risico op vitamine K insufficiëntie en gerelateerde ziekten beschrijft. Hij heeft de StiffnoGraph voor dit doel goedgekeurd, en deze wordt gebruikt voor een eerste screening van de vitamine K behoefte binnen alle mensgebonden onderzoeken die worden uitgevoerd onder zijn supervisie.

### II.2 Arteriële verstijving en verkalking

Hart- en vaatziekten zijn wereldwijd de belangrijkste doodsoorzaak en preventieve maatregelen verdienen daarom speciale aandacht. Arteriële stijfheid is een van de eerste detecteerbare tekenen van structurele en functionele veranderingen van de vaatwand en is geassocieerd met een verhoogd risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, met atherosclerose en arteriosclerose, met hartfalen, veroudering en diverse andere chronische aandoeningen zoals osteoporose, chronisch nierlijden, diabetes en metabool syndroom. Het sterke verband tussen arteriële stijfheid en het lange-termijn risico op deze ziektebeelden (en ook sterfte) maakt duidelijk dat het van groot belang is om regelmatig de vaatstijfheid te meten, met name ook in de gezonde bevolking.

De afzetting van calciumzouten in de tunica media van onze arteriën, algemeen bekend als “aderverkalking”, is één van de belangrijkste oorzaken van arteriële verstijving, maar zeker niet de enige. Andere factoren die bijdragen aan verstijving zijn: afbraak van de elastine vezels (o.a. door elastase en matrix metalloproteïnases), de verharding van het cytoskelet van de vasculaire gladde spiercellen, en de stijve pakking van die spiercellen tegen de elastine en collageenvezels in de vaatwand. Deze processen staan meestal niet op zichzelf, maar versterken elkaar. Zo hebben bijvoorbeeld elastine fragmenten een hoge affiniteit voor calcium, waardoor de precipitatie daarvan rondom de elastine vezels wordt bevorderd, terwijl calciumzouten ook weer katalytisch werken bij de afbraak van de elastine vezel. Het resultaat van de vermindering van de elasticiteit van de arteriële vaatwand is dat deze onvoldoende in staat is de pulsaties van de bloedstroom t.g.v. de hartslag op te vangen. Daardoor stijgt de bloeddruk waardoor het bloedvat uitzet. Ook zal de bloedstroom bij iedere hartslag een grotere versnelling krijgen naarmate het bloedvat stijver is: er is immers geen mogelijkheid om zijwaarts te stromen, dus is er maar één richting en dat is voorwaarts.

Er zijn verschillende manieren om met behulp van betrekkelijk eenvoudige manieren de stijfheid van de grote bloedvaten te meten. De gouden standaard daarvoor is de Pulse Wave Velocity (PWV), waarbij het tijdsverschil gemeten wordt tussen het moment dat het bloed het hart verlaat (meestal neemt men een meetpunt ter hoogte van de carotis) en het moment dat de puls van de hartslag aankomt in de arteria femoralis. Door ook de afstand tussen de twee punten te meten kan vrij nauwkeurig de snelheid in m/s bepaald worden waarmee de puls van de hartslag zich door de aorta beweegt. Hoe stijver de aorta, hoe sneller die puls zich voortbeweegt, dus hoe hoger de PWV is. Voor deze techniek is behalve de juiste apparatuur ook ervaring vereist, en de PWV zal daarom bijna altijd in het ziekenhuis gemeten worden. Een veel laagdrempeliger methode is de “versnelde plethysmografie”, in het Engels “accelerated plethysmography”. Hierbij wordt met een lichtstraal door de vinger de hoeveelheid bloed in de kleine bloedvaatjes gemeten. Door dat niet één keer te doen maar vele malen heel snel achter elkaar zie je de veranderingen van het bloedvolume in de tijd. Als je daarvan de afgeleide bepaalt dan krijg je de versnelling van de bloedstroom in de tijd, en die blijkt weer heel goed te correleren met de stijfheid van de grote bloedvaten: hoe stijver de grote bloedvaten (met name de aorta), hoe minder goed de puls van de hartslag kan worden opgevangen door de grote vaten, dus hoe sneller het bloed ook voortgestuwd wordt door de arteriolen van de vinger. Op die manier kan een stijfheids-score worden vastgesteld die een betrouwbaar beeld geeft van de kwaliteit van de grote bloedvaten. Het voordeel van deze methode is dat hij zeer laagdrempelig is.

Het is wel belangrijk om een onderscheid te maken tussen vaatverstijving (arteriosclerose) en atherosclerose. Waar arteriosclerose begint in de tunica media, is atherosclerose primair een proces dat plaatsvindt in de intima, en dat gekenmerkt wordt door de vorming van veten cholesterol-ophopingen (plaques) en ontstekingsreacties. Vaatverstijving kan wel een oorzaak zijn van atherosclerose, maar het zijn wel twee duidelijk onderscheiden processen. Atherosclerose resulteert ook in vaatvernauwing, soms zelfs volledige afsluiting van een bloedvat, terwijl dat bij verstijving niet het geval is.

### II.3 Factoren die invloed hebben op arteriële verstijving en verkalking

Tabel 1 geeft een overzicht van de meest bekende risicofactoren voor arteriosclerose. In de volgende hoofdstukken zullen deze risicofactoren verder worden uitgewerkt. De meeste van deze risicofactoren versterken elkaar. Als bijvoorbeeld personen met vitamine K-insufficiëntie een 3 maal verhoogde kans hebben op hart- en vaatziekten, en rokers hebben ook een 3 maal verhoogd risico, terwijl iemand met diabetes een 2 maal hoger risico heeft, dan is de totaalsom voor iemand met alle drie deze risicofactoren niet een risico van  $3+3+2=8$ , maar een  $3 \times 3 \times 2=18$  maal verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Omdat vrijwel iedereen wel enkele van de bovenstaande risicofactoren heeft, is het van het grootste belang om er zo snel mogelijk één of twee te elimineren. Daarmee verlaagt men het ziekterisico enorm. De belangrijkste risicofactoren in bovenstaande tabel zijn vitamine Kinsufficiëntie, roken en leeftijd. De laatste hebben we natuurlijk niet in de hand, maar zowel roken als vitamine K status kunnen we eenvoudig beïnvloeden door te stoppen met roken en gezonder te eten. Het volgende hoofdstuk in dit handboek zal u helpen bij het selecteren van voedingsproducten die rijk zijn aan vitamine K. Daarmee kunt u zonder veel moeite een grote bijdrage leveren aan uw eigen gezondheid en die van uw huisgenoten.

Tabel 1: Overzicht van de meest bekende risicofactoren voor arteriosclerose

Vitamine K-insufficiëntie (§II.4)	Stress (§II.15)
Vitamine D-insufficiëntie (§II.5)	Overgewicht (§II.16)
Onvoldoende inname van vitamines C, A, B12 en E (§II.6 t/m §II.9)	Verhoogd cholesterol (§II.17)
Suikerziekte (§II.10)	Verhoogd triglyceride (§II.18)
Leeftijd (§II.11)	Ongunstig lipide profiel (TDM, / TDM) (§II.19)
Geslacht (§II.12)	Hoog suiker gebruik (§II.20)
Roken (§II.13)	Chronisch nicotijden (§II.21)
Hoog bloeddruk (§II.14)	

## II.4 Vitamine K-insufficiëntie

Vitamine K behoort tot de vet oplosbare vitamines en wordt onderverdeeld in vitamine K1 (van plantaardige oorsprong) en vitamine K2 (gemaakt door bacteriën). De twee vormen hebben een verschillende chemische structuur, waardoor het transport in het bloed en uiteindelijk naar de weefsels verschilt. Waar vitamine K1 voornamelijk getransporteerd wordt naar de lever, is vitamine K2 belangrijker voor extra-hepatische weefsels zoals onze botten en bloedvaten. Groene groenten (boerenkool, spinazie, spruitjes en broccoli) zijn de voornaamste voedingsbronnen van vitamine K1 en dragen voor 80-90% bij aan de totale vitamine K inname. Gefermenteerde voedingsmiddelen (voornamelijk kaas en kwark) zijn de belangrijkste bronnen van vitamine K2. Een korte lijst met de belangrijkste voedingsmiddelen rijk in vitamines K1 en K2 is hieronder gegeven (Tabel 2), en is een bijgewerkte lijst van eerder gepubliceerde data. Wij raden aan om een gemiddelde vitamine K1 inname aan te houden van minstens 90 microgram per dag door het eten van groene groenten, en daar bovenop een hoeveelheid vitamine K2 in te nemen volgens de Vermeer Index tabel (zie Tabel 3).

**Tabel 2:** Vitamine K gehalte van de rijkste voedingsbronnen in het dieet

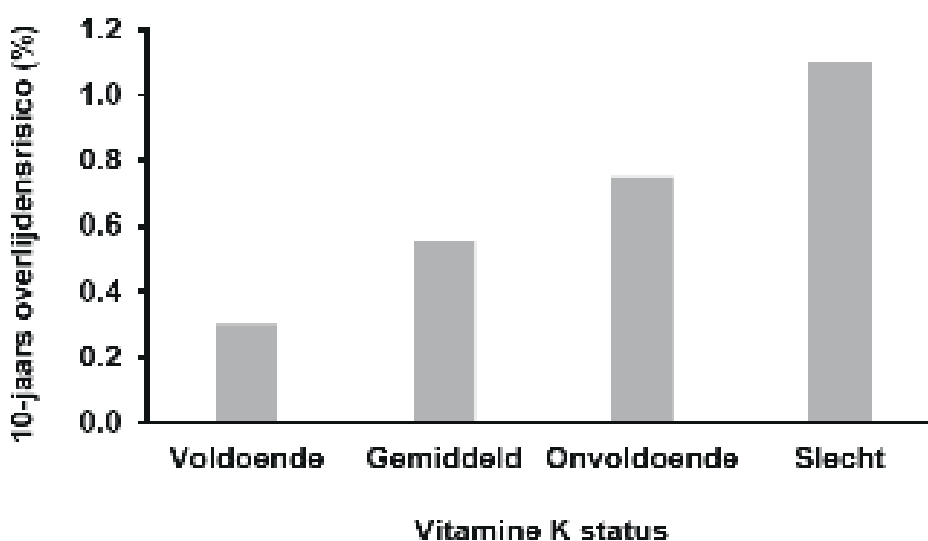
Voedingsmiddel	Vitamine K1	Vitamine K2
	gehalte	gehalte
	<i>microgram/100 gram</i>	<i>microgram/100 gram</i>
<b>Groenten</b>		
Natto*	0	1100
Boerenkool	800	0
Spinazie	450	0
Broccoli	350	0
Spruitjes	400	0
Sla	50	0
Doperwtten	30	0
<b>Zuivel</b>		
Harde kazen	10	60
Zachte kazen	3	10
Kwark	3	30
Yoghurt	0,5	0,5
Melk	0,5	0,5
Boter	14	15
Eidooier	2	30
<b>Vlees en vis</b>		
Varkensvlees	0,3	2
Rundvlees	0,6	1
Lamsvlees	0,2	1
Gevogelte	0,5	9
Platvis	0	2
Rondvis	2	0,3

\*: natto komt uit de Japanse keuken en bestaat uit gefermenteerde sojabonen.

## Inactief Matrix Gla-Proteïne

Gladde spiercellen in de vaatwand synthetiseren een klein secretoir eiwit (11 kDa), Matrix Gla-Proteïne (MGP) genaamd. MGP heeft vitamine K nodig om geactiveerd te worden, en actief MGP is een sterke remmer van arteriële calcificatie. In het geval van een vitamine K insufficiëntie is MGP niet of maar gedeeltelijk geactiveerd. Dit resulteert in een sterke afname van de remmende werking op arteriële calcificatie. Bij patiënten met diabetes mellitus, nierziekten, hartfalen, stenose van de aortaklep en vasculaire aandoeningen waren hogere waarden van inactief MGP geassocieerd met een hoger cardiovasculair risico, ernstigere ziektestatus en hogere cardiovasculaire en algemene mortaliteit.

Een verhoogde bloedwaarde van inactief MGP (ook bekend als dp-ucMGP) is een van de grootste bekende risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen op dit moment. Op dit moment is het meten van inactief MGP de meest accurate methode om de vasculaire vitamine K status te bepalen, en uit de vele studies die uitgevoerd zijn onder supervisie van Dr. Vermeer is gebleken dat een hoge vitamine K inname (met name vitamine K2) is geassocieerd met gezondere bloedvaten, minder cardiovasculaire aandoeningen en een langere levensverwachting (zie Figuur 2). Daarom is het belangrijk om een snelle inschatting te maken van het risico op vitamine K2 insufficiëntie.



**Figuur 2:** Associatie tussen vasculaire vitamine K status bepaald via de concentratie circulerend inactief MGP en het berekende 10-jaars mortaliteitsrisico.

## Vermeer Index

Onderstaand geven we een richtlijn over hoe de StiffnoGraph kan ondersteunen in het formuleren van advies voor een gezonde levensstijl en adequate vitamine K inname. De meetwaarde en het icoontje van de arteriële stijfheid verschijnen na 1 minuut. De arteriële stijfheid is geclassificeerd in 6 categorieën die, afhankelijk van de leeftijd, verschillend geïnterpreteerd kunnen worden.

**Tabel 3:** Classificatie van de parameters voor arteriële verstijving en/of verkalking, in relatie tot de leeftijd.

Stiffness score	Leeftijd 21-40 jr	Leeftijd 41-60 jr	Leeftijd > 60 jr
1	B	B	A
2	C	C	B
3	D	D	C
4	F	E	D
5	G	F	E
6	H	G	F

De scores in bovenstaande tabel kunnen gebruikt worden om een indicatie te krijgen van de aanbevolen dagelijkse dosis vitamine K volgens de “Vermeer Index”. Deze index is gebaseerd op 40 jaar wetenschappelijk onderzoek naar de vasculaire gezondheid uitgevoerd door Assoc. Prof. Dr. Cees Vermeer en zijn team, en is wetenschappelijk onderbouwd door vele klinische en epidemiologische onderzoeken die gepubliceerd zijn in gerenommeerde tijdschriften.

De StiffnoGraph kan als hulpmiddel zorgverleners helpen bij het nemen van de juiste beslissingen (eerste screening) in het adviseren van personen toevertrouwd aan hun zorg.

### **Inname volgens de Vermeer Index:**

- Score A:** Geen aanpassing van de voeding noodzakelijk.
- Score B:** Aanbevolen gebruik: minstens 75 µg vitamine K1 en 45 µg K2 per dag.
- Score C:** Aanbevolen gebruik: minstens 90 µg vitamine K1 en 45 µg K2 per dag.
- Score D:** Controleer levensstijl op lichamelijke activiteit, voedingspatroon en lichaamsgewicht. Tevens wordt een inname van 90 µg vitamine K1 en 90 µg vitamine K2 per dag aanbevolen.
- Score E:** Controleer levensstijl op lichamelijke activiteit, bloeddruk, serum cholesterol en lipide profiel, vetgehalte van de voeding en lichaamsgewicht. Tevens wordt een inname van 90 µg vitamine K1 en 90 µg vitamine K2 per dag aanbevolen.
- Score F:** Verhoog de lichamelijke activiteit, verminder cholesterol en vet inname en probeer af te vallen als de BMI groter is dan 25 kg/m<sup>2</sup>. Laat de bloeddruk controleren. Inname van 90 µg vitamine K1 en van minstens 90 µg vitamine K2 per dag wordt sterk aanbevolen.
- Score G:** Een medische controle door de huisarts is sterk aanbevolen. Verbeteringen in de levensstijl zijn waarschijnlijk nodig, tevens wordt het innemen van 180 µg vitamine K2 (eventueel als supplement, bespreek dit met uw huisarts) per dag aanbevolen.
- Score H:** Een medische controle en verbeteringen in de levensstijl worden sterk aanbevolen, inclusief suppletie van 180 µg vitamine K2 per dag. Als de bloedvaten significant verkalkt zijn, overweeg dan een initiële dosis van 360 µg vitamine K2 per dag voor minstens een jaar, gevolgd door een 180 µg vitamine K2 per dag voor de jaren die volgen, dit alles op geleide van uw huisarts.

Bij voorkeur wordt de vitamine K inname verhoogd door aanpassing van de voeding. Voor het samenstellen van een vitamine K-rijk dieet kan gebruik gemaakt worden van Tabel 2. Daaruit kan berekend worden dat 100 gram groene groenten ongeveer 400 microgram (µg) vitamine K1 bevat. Bij een consumptie van twee keer per week 100 gram broccoli of spinazie is de vitamine K1 inname dus gemiddeld ruim 90 microgram per dag en dat is in de meeste gevallen voldoende. Voor vitamine K2 is het belangrijk om regelmatig harde kaas (Goudse, Edammer) te eten, en yoghurt en vla te vervangen door (magere) kwark. Door het eten van tezamen 100 gram kaas en 100 gram kwark per dag bereikt men een inname van 90 microgram vitamine K2 per dag. Als inname van de aanbevolen doses vitamine K via de voeding niet haalbaar is kan het gebruik van een voedingssupplement overwogen worden.

### **Opmerkingen:**

- De door de Nederlandse gezondheidsautoriteiten voor adolescenten en volwassenen gehanteerde adequate inname (AI) voor vitamine K is 75 µg.
- De classificatie, die genoemd is in Tabel 3, is alleen bedoeld als richtlijn voor professionals in de gezondheidszorg en dient in combinatie met andere diagnostiek gebruikt te worden.
- Vitamine K supplementen mogen niet gebruikt worden in combinatie met orale anticoagulantia (vitamine K antagonisten zoals Warfarine, Coumadin, Sintrom of Marcoumar).

## **Hoe is een vitamine K tekort te definiëren?**

Volgens de definitie van de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) is de vitamine K behoefte gedefinieerd als de minimale hoeveelheid die nodig is voor normale hemostase. Gebaseerd op deze definitie is de ADH vastgesteld op 1 µg/dag per kilogram lichaamsgewicht, of 90-120 µg/dag. Deze definities zijn achterhaald door recent onderzoek. Uitgebreide studies bij VitaK en op vele andere plaatsen in de wereld hebben uitgewezen dat weefsels als bot en bloedvaten een hogere inname van vitamine K vereisen, en dat aan deze behoefte niet wordt voldaan met een westers dieet. Daardoor wordt er bij de meeste mensen inactief MGP in het bloed gemeten. Gebaseerd op onze MGP technologie kan geconcludeerd worden dat meer dan 90% van de volwassen populatie in de westerse landen een insufficiënte vitamine K status heeft. Ons werk diende als basis voor het ontwikkelen van het Triage principe, dat stelt dat als de beschikbaarheid van een micronutriënt ontoereikend is, ons lichaam ervoor zorgt dat micronutriënt-gerelateerde functies voor overleving op korte termijn (voor vitamine K: het voorkomen van bloedingen) beschermd zijn ten koste van functies waarvan het ontbreken alleen op lange termijn effect zal hebben, zoals de eerdergenoemde associatie met veroudering. Een slechte vitamine K status is met name geassocieerd met een verhoogd risico op osteoporose, cardiovasculaire aandoeningen, chronische nierziekten, obesitas en het metabool syndroom. Recente studies lieten zien dat – ook weer in de algemene populatie – minstens 40% van de mensen beschouwd moet worden als vitamine K deficiënt, dat wil zeggen dat hun vitamine K status zo laag is dat het meetbare klinische gevolgen heeft, waaronder verhoogde morbiditeit en een verminderde levensverwachting. Een ander nadeel van de definitie volgens de WHO is dat er geen verschil wordt gemaakt tussen vitamine K1 en K2. Volgens onze visie zou de vitamine K inname (het totaal van voeding en/of supplementen) in de algemene populatie 90 µg/dag K1 en 180 µg/dag K2 moeten zijn. Een inname lager dan deze waarden moet gezien worden als insufficiënt, dat wil zeggen dat MGP gedeeltelijk in de inactieve vorm circuleert. Vitamine K deficiëntie is gedefinieerd als een dagelijkse vitamine K2 inname van minder dan 45 µg (onafhankelijk van de vitamine K1 inname), omdat in populatie-onderzoek beneden deze waarde een hogere cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit werden gevonden.

## **Hoe kan ik iemand helpen, die verdacht wordt van een vitamine K tekort?**

De vitamine K status kan nauwkeurig worden bepaald door een dp-ucMGP test in bloedplasma. Als de circulerende dp-ucMGP concentratie tussen de 200-400 pmol/L valt, is de activatie van MGP duidelijk incompleet en is de vitamine K status insufficiënt, hoewel er nog geen serieuze klinische effecten waargenomen zijn. Een dp-ucMGP waarde boven 400 pmol/L wordt gezien als vitamine K deficiëntie, omdat boven deze waarde een verhoogd risico bestaat op klinische symptomen als cardiovasculaire aandoeningen en algehele mortaliteit. Omdat de test nog niet op grote schaal beschikbaar is, is het direct raadplegen van de Vermeer Index en het aanpassen van de voeding dan wel suppleren van vitamine K volgens schema een goed alternatief. Hierbij dient aangetekend te worden dat na een verhoging van de vitamine K inname, een snelle reactie op de behandeling niet kan worden waargenomen met de StiffnoGraph, omdat vasculaire eigenschappen (elasticiteit) maar langzaam veranderen. Het monitoren van het effect van vitamine K kan alleen gedaan worden door het uitvoeren van bloedtesten zoals inactief MGP (dp-ucMGP) of ongecarboxyleerd osteocalcine (ucOC), een vitamine K afhankelijk eiwit afkomstig uit bot. Beide tests zijn beschikbaar bij VitaK.

## **Wetenschappelijk bewijs voor ziektepreventie door voldoende vitamine K inname**

### Bloedstolling

Vitamine K is nodig voor een normale hemostase, zoals geconcludeerd kan worden uit uitvoerig wetenschappelijk onderzoek en ook uit de door de EFSA goedgekeurde gezondheidsclaim: Vitamin K contributes to normal blood coagulation. Vitamine K is een essentiële cofactor tijdens de synthese van vier bloedstollingsfactoren (protrombine en de stollingsfactoren VII, IX en X) en de remmende eiwitten proteïne C en S. Deze zes eiwitten bevatten in de actieve vorm 10-13 Gla-residuen, de ongebruikelijke aminozuren (Gla staat voor: γ-carboxyglutaminezuur) die kenmerkend zijn voor de werking van vitamine K. Optimale hemostase vindt plaats als alle zes eiwitten volledig gecarboxyleerd zijn, en dus een maximaal aantal Gla residuen bevatten. Een misverstand is dat heel hoge vitamine K inname zou leiden tot hypercoagulatie en trombose. Dit is echter volstrekt onjuist. Alleen patiënten met vitamine K antagonisten als medicatie (orale anticoagulantia als Warfarine, Coumadin, Sintrom en Marcoumar) mogen geen vitamine K innemen zonder advies van de behandelend arts.



### Trombose

In tegenstelling tot wat er vaak gedacht wordt, heeft vitamine K duidelijke antitrombotische activiteit. Dit is vastgelegd in patent EP 2886129 A1: Prevention and counteraction of dietinduced thrombosis risk. Eén van de remmers van bloedstolling is proteïne S, waarvan 50% van het totaal in de vaatwand aangemaakt wordt. Helaas is de vitamine K status van de bloedvaten laag en in het grootste deel van de bevolking niet voldoende om volledige Gla vorming te katalyseren in lokaal geproduceerde eiwitten als MGP en proteïne S. Dit betekent dat bij individuen zonder supplementen de trombine-aanmaak niet optimaal geremd wordt, resulterend in een verhoogd trombose risico. Een hoge vitamine K inname verlaagt dit onnodige risico, en is vooral belangrijk voor individuen met additionele risicofactoren als overgewicht, bedlegerigheid, lange vlieguren, het gebruik van orale contraceptiva en het roken van sigaretten.

### Botgezondheid

Vitamine K is belangrijk bij de regulatie van hydroxyapatiet afzetting in botten, beschreven in de door de EFSA goedgekeurde gezondheidsclaim: Vitamin K contributes to the maintenance of normal bone. Osteocalcine is een van de meest voorkomende eiwitten in het menselijk lichaam en wordt uitsluitend aangemaakt in het bot. Het behoort tot de vitamine K afhankelijke eiwitten en bevat drie Gla-residuen die vereist zijn voor de biologische activiteit. Osteocalcine is belangrijk voor het behoud van de specifieke botstructuur, en vitamine K insufficiëntie is geassocieerd met versneld verlies van botmassa en de ontwikkeling van osteopenie en osteoporose. Vooral voor peri- en postmenopauzale vrouwen is een hoge vitamine K inname belangrijk om osteoporotische botbreuken te voorkomen.

### Bloedvaten

Vitamine K afhankelijke eiwitten zijn nodig voor de bescherming tegen verstijving en calcificatie van de bloedvaten. Dit is aangetoond door omvangrijk wetenschappelijk onderzoek, en het onderliggende mechanisme is goed bekend. MGP is een klein vitamine K afhankelijk eiwit met 5 Gla-residuen, die vereist zijn voor de sterke remming van calcificatie. MGP wordt gesynthetiseerd in de arteriële vaatwand, waar het veruit de belangrijkste calcificatierepressor is. Actief MGP draagt substantieel bij aan de preventie van Mönckeberg's sclerose, perifere vaataandoeningen, coronaire vaataandoeningen, hartfalen, stenose van de aorta en andere cardiovasculaire aandoeningen. Volledige activatie vereist relatief hoge vitamine K inname, en het is aangetoond dat minimaal 40% van de algemene bevolking dermate vitamine K insufficiënt is dat incomplete activatie van MGP een belangrijke risicofactor is voor een verhoogd risico op (sterfte aan) hart- en vaatziekten.

### Nierfunctie

Er is omvangrijk wetenschappelijk bewijs, geleverd in diverse onafhankelijke studies en door verschillende onderzoeksgroepen, dat vitamine K de nierfunctie bevordert en chronische nierziekten helpt te voorkomen. Zowel in de algemene bevolking als in patiënten waren de glomerulaire filtratie ratio en het CKD (Chronic Kidney Disease) stadium geassocieerd met vitamine K status. Hoewel het onderliggende mechanisme nog onduidelijk is, zijn diverse vitamine K interventiestudies bij CKD-patiënten in uitvoering. Aangezien CKD patiënten een extreem hoog risico hebben op aderverkalking, lijkt een hoge vitamine K inname gewenst voor deze groep.

### Afstoting na orgaantransplantatie

De conclusie dat vitamine K afstoting na orgaantransplantatie kan helpen tegengaan is gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek en patent WO 2013/182578 A1: Use of vitamin K to decrease allograft failure and patient mortality after organ transplantation. Het is gebleken dat ontvangers van donornieren in het laagste kwartiel voor vitamine K status (bepaald door de circulerende inactieve MGP concentratie) een hogere kans op afstoting en overlijden hebben vergeleken met patiënten in het hoogste kwartiel (Hazard ratio = 3,1; P<0,001). Dit is een voorbeeld voor het verhogen van de effectiviteit van medicatie door het optimaliseren van de vitamine status van de patiënt.

### Huid

Vitamine K bevordert de gezondheid van de epidermis en vermindert huidveroudering, gebaseerd op patent PCT/EP2016/051724: Epidermal skin health. Om onbekende redenen is vitamine K toegevoegd aan crèmes,

naar verluidt met het doel blauwe plekken tegen te gaan, maar dit is niet wetenschappelijk bewezen, en het onderliggende mechanisme is onduidelijk. Door gebruik te maken van diverse in vitro huidmodellen heeft VitaK bewezen dat vitamine K de gezondheid en de dikte van de epidermis bevordert, waarschijnlijk via lokaal geproduceerd MGP. Omdat vitamine K gevoelig is voor licht, is een toepassing in crèmes die blootgesteld zijn aan daglicht niet de beste benadering. Het verhogen van systemische vitamine K concentraties door voeding verhoogt tevens epidermale vitamine K concentraties en draagt bij aan een gezonde huid. In dezelfde modellen leidde een lage vitamine K status tot parakeratose, terwijl de groei van melanoom cellen werd vertraagd door hoge vitamine K concentraties.

### Diabetes

In diverse wetenschappelijke artikelen is aangetoond dat een hogere vitamine K status is geassocieerd met betere insuline gevoeligheid en glycemische status. Dit komt overeen met data die laten zien dat hoge vitamine K inname en optimale vitamine K status geassocieerd zijn met een lager risico op het ontwikkelen van het metabool syndroom. Er is echter meer onderzoek nodig om de onderliggende mechanismen te ontdekken.

### Inflammatie

Vitamine K vermindert mogelijk chronische inflammatoire ziekten zoals de ziekte van Crohn, reumatoïde artritis en osteoartritis. Hoewel dit nader bevestigd moet worden, laten cross-sectionele studies een inverse associatie zien tussen serum vitamine K en inflammatoire biomarkers waaronder interleukine-6 (Il-6), C-reactief proteïne (CRP), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) en plasmine-antiplasmin complex (PAP-complex). Het voorgestelde mechanisme is gebaseerd op de carboxylering van het vitamine K afhankelijke growth arrest specific protein 6 (Gas6), dat dient als ligand voor receptor tyrosine kinases Tyro-3, Axl en Mer. Humane interventiestudies met gezonde individuen lieten weinig effect zien van vitamine K op inflammatoire markers, omdat inflammatie al laag is in deze groep. Derhalve zijn klinische interventiestudies nodig in patiënten met chronische inflammatoire aandoeningen om een rol voor vitamine K te bevestigen.

### **Waarschuwingen**

De StiffnoGraph kan als hulpmiddel zorgverleners helpen bij het nemen van de juiste beslissingen (eerste screening) in het adviseren van personen toevertrouwd aan hun zorg. De volgende waarschuwingen moeten daarbij echter in acht worden genomen:

- Coumarine derivaten (bijvoorbeeld Warfarine, Coumadine, Sintrom en Marcoumar) zijn orale anticoagulantia die werken als vitamine K antagonisten. Daardoor veroorzaken ze een kunstmatig vitamine K tekort. Patiënten die deze medicatie gebruiken mogen niet gesupplementeerd worden met vitamine K, behalve als de behandelend hematoloog hiermee een stabiele anticoagulatie beoogt.
- Arteriële verstijving en verkalking kunnen ook beïnvloed worden door roken (tabak). Hoewel een verhoogde vitamine K inname de roker niet zal schaden, zal het de schadelijke effecten van roken niet tegen gaan.
- Hoewel een vitamine K tekort en roken het risico op vasculaire schade verhogen, zijn het niet de enige factoren die hier invloed op hebben. Andere risicofactoren zijn bijvoorbeeld hypertensie, hypercholesterolemie en hyperlipidemie (zie verderop in dit handboek). Om die reden moet het resultaat verkregen met de StiffnoGraph altijd geïnterpreteerd worden in de context van andere gerelateerde diagnostiek en de conditie van de patiënt.

## II.5 Vitamine D-insufficiëntie

Vitamine D komt voor in 2 vormen: cholecalciferol (vitamine D3) en ergocalciferol (vitamine D2). Vitamine D3 wordt in de huid gevormd en komt van nature slechts in een beperkt aantal voedingsmiddelen voor. Ook wordt het vaak gebruikt in supplementen of toegevoegd aan voedingsmiddelen. Vitamine D2 wordt geïsoleerd uit bestraalde vetten en werd in het verleden veel toegepast bij verrijking van voedingsmiddelen. Nu is vitamine D2 daarin grotendeels vervangen door (synthetisch) vitamine D3. Beide vormen zijn actief, maar vitamine D3 heeft een langere halfwaardetijd dan D2.

De belangrijkste bron van vitamine D is onze huid, die onder invloed van zonlicht zelf vitamine D produceert. Dit gebeurt alleen als de zon hoog genoeg aan de hemel staat, in de zomermaanden vooral tussen 11 en 16 uur, maar niet als de "R" in de maand zit. Een handige vuistregel is dat als je schaduw korter is dan je lichaamslengte, de huid in staat is vitamine D aan te maken. Echter: we moeten oppassen voor stralingsschade en mogelijk huidkanker, dus wordt geadviseerd om zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor te gebruiken. Daarmee belemmeren we ook de vorming van vitamine D. Mensen die van oorsprong uit warme landen komen, hebben een donkere huid die aangepast is aan de daar heersende kracht van de zon. Die donkere huid beschermt uitstekend tegen verbranding, maar belemmert eveneens de aanmaak van vitamine D. Om deze redenen is vitamine D-deficiëntie dan ook wijd verspreid in Nederland en andere West-Europese landen, maar wordt vaak niet herkend en behandeld.

Vitamine D is vooral nodig voor de bot-aanmaak, met name de afzetting van calcium in de botten. Om die reden werd vroeger aan kinderen vaak levertraan gegeven ter preventie van rachitis (ook wel Engelse ziekte genoemd). Maar ook op latere leeftijd kan vitamine D deficiëntie ernstige gevolgen hebben, bijvoorbeeld versneld botverlies leidend tot osteomalacie en osteoporose. Vooral voor postmenopauzale vrouwen is dit zeer belangrijk, maar ook bijvoorbeeld voor patiënten die prednison gebruiken. Behalve voor sterke botten is vitamine D ook belangrijk voor een keur aan andere functies. Dit laat zich demonstreren door het feit dat vitamine D receptoren gevonden zijn in de meeste weefsels, zoals de dunne en de dikke darm, maag, de eilandjes van Langerhans in de alveesklier, hersenen, hartspier, bloedvaten, huid, testes, ovaria, endometrium, prostaat, en borst, alsmede in T en B lymfocyten en mononucleaire cellen. Vitamine D insufficiëntie is daarom geassocieerd met talloze ziekten waaronder hart- en vaatziekten, kanker, obesitas, hypertensie, diabetes, immunorespons en auto-immuunziekten, multiple sclerose en verlies aan cognitieve functies. Omdat een vitamine D tekort zo wijd verspreid is, is de door de Gezondheidsraad aanbevolen dosis voor volwassenen gesteld op 10 microgram per dag en voor ouderen boven de 70 jaar op 20 microgram per dag. Wetenschappers bevelen echter een veel hogere inname aan, namelijk 40-50 microgram per dag. We hebben de voedingsmiddelen met de hoogste vitamine D gehaltes samengevat in Tabel 4. Vitamine D wordt ook vaak uitgedrukt in internationale eenheden (IE), daarvoor moeten de waarden in microgram vermenigvuldigd worden met 40. Daaruit is onmiddellijk af te leiden dat het vrijwel onmogelijk is om voldoende vitamine D uit de voeding te halen. Het gebruik van supplementen, met name gedurende de wintermaanden wordt dan ook sterk aanbevolen. Mensen met een gekleurde huid wordt geadviseerd om dit het gehele jaar te doen.

**Tabel 4: Vitamine D gehalte van de rijkste voedingsbronnen in het dieet**

<b>Voedingsmiddel</b>	<b>Vitamine D gehalte</b>
	<i>microgram/100 gram</i>
<b>Zuivel</b>	
Margarine	7,5
Ongezouten boter	1,2
Ei	1,6
Kaas	0,5
Melk	0,1
<b>Vlees en vis</b>	
Haring	20
Heilbot	15
Forel	9,4
Makreel	8,0
Oesters	8,0
Tonijn	6,0
Zalm	4,6
Garnalen	3,5
Rundertartaar	0,5
Varkensfilet	0,3

## II.6 Onvoldoende inname van vitamine C

De primaire functie van vitamine C is de hydroxylering van proline-residuen in collageen dat te vinden is in bindweefsel. Het belang van deze functie bleek voor het eerst tijdens lange zeereizen in de 16e en 17e eeuw, waar de bemanning op grote schaal leed aan scorbutus (in de volksmond: scheurbuik). Deze ziekte kenmerkt zich door degenerend bindweefsel, bloedend tandvlees, pijnlijke ledematen en inwendige bloedingen met in het uiterste geval fatale afloop. In 1747 werd ontdekt dat dit verholpen kon worden door het eten van sinaasappels en citroenen. Daarmee kon het optreden van scorbutus voorkomen worden. Pas later ontdekte men dat het door vitamine C gevormde hydroxyproline essentieel is voor de integriteit van het collageen, o.a. aanwezig in de bloedvaten. Bij een vitamine C-tekort gaan die bloedvaatjes springen hetgeen de oorzaak is van de bloedingen. Andere bekende functies van vitamine C zijn: (a) antioxidant werking, (b) activatie van het immuunsysteem en (c) verbetering van de opname van ijzer. Wij gaan daar hieronder nader op in.

Vitamine C is een wateroplosbare antioxidant. Antioxidanten zijn nodig voor het wegvangen van zuurstof radicalen, welke vooral gevormd worden bij de oxidatieve fosforylering in de mitochondria. Hierbij worden suikers en vetten door oxidatie omgezet in energie, maar er kunnen ook vrije radicalen gevormd worden (bijvoorbeeld superoxide anionen), welke een zeer hoge chemische reactiviteit hebben en die in principe schadelijk zijn. Een voorbeeld daarvan is de oxidatie van low density lipoproteïnes (LDL) door vrije radicalen. Geoxideerd LDL hecht zich snel aan de vaatwand en kan deze beschadigen. Ook activeert geoxideerd LDL de monocytten, waardoor een ontstekingsreactie in gang gezet wordt. Vitamine C remt niet alleen deze processen, maar bevordert ook de vorming van stikstof oxide (NO), hetgeen vaatverwijdend en bloeddruk verlagend is.

Vitamine C verlaagt ook ontstekingsmarkers, zoals CRP. Dit is belangrijk voor de gezondheid van het en-

dotheel, de binnenbekleding van de vaatwand. Atherosclerose (dat is iets anders dan aderverkalking) is een proces dat gekenmerkt wordt door vorming van een atherosclerotische plaque en ontsteking van de tunica intima. Vitamine C remt ook de vorming van Advanced Glycation Endproducts (AGEs), doordat het de nuchtere glucosespiegels verlaagt. AGEs zijn producten die ontstaan door specifieke binding van suikers aan eiwitten, waardoor deze onherstelbaar beschadigd raken. De vorming van AGEs wordt sterk bevorderd door een hoog suikergebruik en een hoog bloedsuiker gehalte, en is een belangrijke risicofactor voor cardiovasculaire aandoeningen.

Een minder bekende eigenschap van vitamine C is dat het de opname van ijzer in de darm bevordert. Daarnaast verhoogt het ook de cellulaire ijzeropname doordat het enerzijds de ferritine synthese stimuleert en anderzijds de lysosomale ferritine degradatie remt. Dit valt echter buiten het bestek van dit handboek.

Vitamine C zit in fruit (vooral citrusfruit, kiwi's, bessen en aardbeien), groenten (vooral diverse koolsoorten) en aardappelen. Om zoveel mogelijk vitamine C te behouden is het belangrijk om groenten en aardappelen zo kort mogelijk en in weinig water te koken. Een overzicht van de vitamine C gehaltes van diverse voedingsmiddelen is samengevat in Tabel 5. De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid die het lichaam nodig heeft is 75 mg. Het teveel wordt uitgescheiden in de urine. Hoge inname van vitamine C kan leiden tot diarree.

**Tabel 5: Vitamine C gehalte van de rijkste voedingsbronnen in het dieet**

Voedingsmiddel	Vitamine C gehalte <i>milligram/100 gram</i>
<b>Groente en fruit</b>	
Guave	230
Rode paprika	190
Witlof (gekookt)	112
Kiwi	90
Spruitjes (gekookt)	80
Broccoli (gekookt)	75
Aardbeien	60
Papaja	60
Citroen	53
Sinaasappel	50
Bloemkool (gekookt)	46
Boerenkool (gekookt)	40
Spinazie (gekookt)	40
Mango	40
Grapefruit	35
Frambozen	35
Aardappelen (gekookt)	9

## II.7 Onvoldoende inname van vitamine A

Vitamine A is een verzamelnaam voor een aantal verwante stoffen, zoals retinol, retinoïdezuur en carotenoiden. Het is vooral bekend van het belang voor ons gezichtsvermogen. Bij een chronisch vitamine A tekort raakt dit verstoord, waarvan nachtblindheid meestal het eerste symptoom is. In een verder gevorderd stadium kan dit leiden tot totale blindheid; dit komt vooral nog veel voor in sommige ontwikkelingslanden, waar vitamine A-deficiëntie de belangrijkste oorzaak van blindheid is. Het actieve vitamine A is retinol, en dat komt alleen voor in dierlijke producten zoals lever, nier, zuivelproducten en eieren. Fruit en groenten zijn belangrijke bronnen van carotenoiden (provitamine A, zoals  $\alpha$ -caroteen,  $\beta$ -caroteen en  $\beta$ -cryptocantine), waaruit het lichaam zelf vitamine A kan maken. Behalve voor het gezichtsvermogen speelt vitamine A ook een rol bij de

celgroeiregulatie en is het belangrijk voor een gezond immuunsysteem. Vooral de carotenoïden hebben een belangrijke antioxidant werking, waardoor LDL oxidatie en de ontsteking/verdikking van de vaatwand (atherosclerose) worden tegengegaan. Hoge serumspiegels van carotenoïden worden daarom in verband gebracht met een goede vaatgezondheid en elastische bloedvaten. De aanbevolen inname van vitamine A is ongeveer 800 microgram per dag. Omdat het een vet-oplosbaar vitamine is, wordt het niet gemakkelijk uitgescheiden, en kan een overmaat schadelijk zijn. De veilige bovengrens voor inname is daarom door de Gezondheidsraad vastgesteld op 3000 microgram per dag. Een overzicht van de vitamine A gehaltes van diverse voedingsmiddelen is samengevat in Tabel 6.

**Tabel 6: Vitamine A gehalte met uitsplitsing van retinol en carotenoiden van de rijkste voedingsbronnen in het dieet**

Voedingsmiddel	Retinol gehalte	Carotenoiden gehalte
	<i>microgram/100 gram</i>	<i>microgram/100 gram</i>
<b>Groente</b>		
Zoete aardappel	0	1922
Wortel	0	1698
Spinazie	0	1048
Boerenkool	0	1362
Broccoli	0	928
Tomaten	0	448
<b>Zuivel</b>		
Harde kazen	260	14
Ei	148	3
Melk	45	2
Yoghurt	27	1
<b>Vlees en vis</b>		
Garnalen	90	0
Zalm	51	0
Tonijn	22	0
Kip	6	0

## II.8 Onvoldoende inname van vitamine B12

Vitamine B12 (ook bekend als cobalamine) is uiterst belangrijk voor het functioneren van het zenuwstelsel, zoals voor de hersenen, het ruggenmerg en de zenuwen. Het speelt daarin een rol bij de aanmaak van neurotransmitters en bij de aanmaak van de myelineschede. Ook draagt het bij aan zwangerschapscomplicaties, neuraalbuisdefecten, psychische aandoeningen en cognitieve aandoeningen. Vitamine B12 heeft een belangrijke rol bij de regulatie van DNA synthese, waar het een cofactor is van methyltransferase, een enzym dat het 5-C atoom van cytosine residuen kan methyleren. Daarnaast speelt het ook een belangrijke rol bij de preventie van hart- en vaatziekten. Bij een tekort ontstaan namelijk te hoge concentraties homocysteïne. In lage concentraties is homocysteïne een nuttige metabooliet bij de vorming van de zwavelhoudende aminozuren methionine en cysteïne, maar hogere concentraties vormen een zeer sterke risicofactor voor hart- en vaatziekten. Samen met foliumzuur en vitamine B6 zet vitamine B12 het homocysteïne om tot methionine, een normaal aminozuur dat onderdeel is van onze eiwitten. Het is daarom aan te raden om een verhoogd homocysteïne altijd te bestrijden met een combinatie van foliumzuur en de vitaminen B6 en B12.

Vitamine B12 zit alleen in dierlijke producten zoals zuivelproducten, vlees, vis en eieren. Een vitamine B12 tekort komt veel voor in Europa, zeker bij mensen die weinig of geen vlees eten. Ook zijn er geneesmiddelen die de circulerende vitamine B12 spiegels sterk doen dalen (o.a. Metformine en Levodopa). De aanbevolen dosis in Nederland is 3 microgram per dag, maar voor mensen met een verhoogd risico om een deficiëntie te ontwikkelen (ouderen, vegetariërs) wordt een dosis van minimaal 6 tot 30 microgram per dag aanbevolen. Sommige wetenschappers pleiten zelfs voor doses van 100-400 microgram per dag. Vitamine B12 is niet toxisch, zelfs in doses tot 3000 microgram per dag zijn geen nadelige effecten gevonden. Een overzicht van het vitamine B12 gehalte van diverse voedingsmiddelen is samengevat in Tabel 7.

**Tabel 7:** Vitamine B12 gehalte van de rijkste voedingsbronnen in het dieet

<b>Voedingsmiddel</b>		<b>Vitamine B12 gehalte</b>
		<i>microgram/100 gram</i>
<b>Zuivel</b>		
	Melk	0,4
	Yoghurt	0,5
	Ei	1,2
<b>Vlees en vis</b>		
	Rundvlees	3,3
	Kabeljauw	2,0
	Zalm	5,0
	Garnalen	1,6

## II.9 Onvoldoende inname van vitamine E

Waar vitamine C de meest voorkomende wateroplosbare antioxidant is, is vitamine E (tocoferol) de meest voorkomende vetoplosbare antioxidant in het menselijk lichaam. Een tekort aan vitamine E kan tot bloedarmoede leiden, maar ernstige deficiëntieziekten zijn onbekend. Wel is bekend dat vitamine E de oxidatie van LDL voorkomt, alsmede de proliferatie van gladde spiercellen in de atherosclerotische plaque. Het heeft dus een gunstig effect op de preventie van hart- en vaatziekten. Echter, in hogere doses kan vitamine E zich ook als een pro-oxidant gedragen, hetgeen mogelijk de verklaring vormt voor het feit dat suppletie met hogere doses vitamine E juist leidt tot een verkorting van de levensverwachting. De aanbevolen inname van vitamine E is 10 milligram per dag, en gezien de mogelijk schadelijke effecten van hoge doses raden wij aan om hoog gedoseerde supplementen te vermijden. Overigens is de veilige bovengrens voor inname van vitamine E door de Gezondheidsraad gesteld op maximaal 300 milligram per dag. De veiligheidsmarge is dus aanzienlijk. Een overzicht van de vitamine E concentraties in een aantal voedingsmiddelen is gegeven in Tabel 8.

**Tabel 8:** Vitamine E gehalte van de rijkste voedingsbronnen in het dieet

<b>Voedingsmiddel</b>		<b>Vitamine E gehalte</b>
		<i>milligram/100 gram</i>
	Avocado	2
	Asperges	1,5
	Gemengde noten	6,4
<b>Zuivel</b>		
	Margarine	17
	Zachte kazen	3
<b>Oliën</b>		
	Zonnebloemolie	50

## II.10 Suikerziekte (diabetes mellitus)

Ruim 850.000 mensen in Nederland staan bekend als patiënt met diabetes type 1 of 2. Daarnaast wordt geschat dat er nog meer dan 200.000 personen rondlopen met diabetes zonder dat ze dat weten. Mensen met diabetes hebben een 2-4 maal verhoogde kans op harten vaatziekten, meer dan de helft van hen krijgt hier vroeg of laat mee te maken. Dit komt omdat de alvleesklier het hormoon insuline niet of in onvoldoende mate kan produceren; insuline is nodig bij de opname van suikers in onze lichaamscellen. Hierdoor stijgt de bloedsuiker spiegel tot veel te hoge waarden, waardoor het suiker (glucose) zich op nietenzymatische wijze aan allerlei eiwitten kan binden. Hierdoor ontstaan gevaarlijke verbindingen die zorgen voor verstijving van de grote bloedvaten, ontstekingsreacties, degeneratie van het zenuwweefsel en schade aan de kleine bloedvaatjes van onder andere het netvlies en de nieren. Daarnaast hebben diabeten een hoog risico op verkalking van de bloedvaten, de zogenaamde Mönckeberg's sclerose. De combinatie van al deze risico's vormt de verklaring voor de vele hartpatiënten onder diabetici. Naast hart- en vaatziekten zijn belangrijke complicaties van diabetes daarom blindheid, nierfalen, en zelfs amputaties (meestal van de onderste extremiteiten). Nauwkeurige controle van het bloedsuikergehalte is daarom van essentieel belang voor mensen met suikerziekte. Voor mensen met diabetes type 2 (de grote meerderheid) is het van groot belang om af te vallen. Vermindering van de vetmassa kan in veel gevallen de ernst van de ziekte verminderen, in sommige gevallen is zelfs medicatie niet meer nodig.

## II.11 Leeftijd

Een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten is leeftijd: hoe ouder men is hoe groter het risico. Dit komt onder andere door het feit dat sommige schade (bijvoorbeeld: afbraak van elastine vezels of oxidatieve stress) niet herstelbaar is. Daardoor stijgt met het klimmen der jaren ook de bloeddruk, hetgeen tot verdere vaatschade kan leiden. Helaas is leeftijd als risicofactor onvermijdelijk, iedereen die leeft krijgt er mee te maken. Omdat risicofactoren elkaar versterken, is het van groot belang om vermijdbare risicofactoren te elimineren. De belangrijkste twee zijn roken en lage vitamine K status. Door te stoppen met roken en voldoende vitamine K binnen te krijgen kan men dus betrekkelijk eenvoudig heel veel doen. Andere risicofactoren die zich gemakkelijk laten beteugelen zijn bijvoorbeeld: overgewicht, hoge bloeddruk en LDL-cholesterol (beide via de huisarts) en vitamine D-tekort. Daarnaast is lichaamsbeweging (bijvoorbeeld elke dag minstens 1 uur wandelen) uiterst belangrijk.

## II.12 Geslacht

Mannen hebben een hoger risico op hart- en vaatziekten dan vrouwen. Dat komt omdat het hormoon oestrogeen de vrouwen bescherming biedt. Tijdens de menopauze gaat de productie van oestrogeen sterk omlaag, waardoor de bescherming afneemt. Boven de 65 jaar maakt het geslacht niet meer uit voor het risico op hart- en vaatziekten. Vóór het 65ste jaar overlijden er dus veel meer mannen dan vrouwen aan hart- en vaatziekten. Maar omdat vrouwen gemiddeld ongeveer 8 jaar langer leven, overlijden er uiteindelijk ongeveer evenveel mannen als vrouwen aan hart- en vaatziekten.

## II.13 Roken

Roken is één van de belangrijkste risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Het is zelfs zo dat als een roker niet bereid is deze funeste gewoonte op te geven, het weinig zin heeft te proberen om met gezonde voeding en leefwijze het risico op hartinfarct, beroerte e.d. te verminderen. Rokers hebben een 2-4 maal hogere kans te overlijden aan hart- en vaatziekten, nog afgezien van andere grote killers zoals kanker en COPD. In tabaksrook zijn meer dan 4000 verschillende chemische stoffen geïdentificeerd, een groot aantal daarvan is schadelijk voor de gezondheid. Wat betreft hartspier en bloedvaten volgen hieronder enkele voorbeelden:

- De meest bekende stof in tabaksrook is nicotine. Nicotine is verslavend, maar veroorzaakt ook een vernauwing van de slagaderen, waardoor er minder bloed doorheen stroomt. Als er dan toch al een vernauwing zit (bijvoorbeeld een plaque) dan kan het vat zich zelfs helemaal afsluiten waardoor het achterliggende weefsel afsterft. Dit kan leiden tot een hartinfarct of een beroerte.
- Wat mensen zich vaak niet realiseren is dat tabaksrook een hoge concentratie koolmonoxide bevat. Dit wordt snel opgenomen in het bloed en verdrijft de zuurstof uit de rode bloedlichaampjes. Hierdoor kan er minder zuurstof worden aangevoerd naar de spieren, waaronder de hartspier. Deze moest toch al harder pompen vanwege de vernauwingen die door de nicotine werden veroorzaakt, en nu krijgt het hart ook nog minder zuurstof om deze arbeid te verrichten. Hierdoor neemt het prestatievermogen af, en kan het hart



overgaan op anaerobe verbranding waardoor melkzuur ontstaat (pijn op de borst en weefselschade).

- Nog niet geïdentificeerde stoffen in tabaksrook maken dat de binnenbekleding van de vaatwand (de intima) beschadigt en gaat ontsteken. Daardoor krijgt ook cholesterol de kans zich op die plekken te hechten, waardoor het proces van atherosclerose en vorming van de atherosclerotische plaque enorm versneld wordt.
- Cholesterol is een essentiële bouwstof voor celmembranen en wordt ook gebruikt voor de aanmaak van hormonen (zie ook paragraaf II.17). Een te hoge cholesterolspiegel in het bloed is echter uiterst schadelijk voor de vaatwand omdat het zich daar aan vast hecht en daarmee bijdraagt aan het proces van atherosclerose. Cholesterol is niet oplosbaar in water, en wordt daarom in het bloed getransporteerd door twee soorten eiwitten: de highdensity lipoproteïns (HDL) en de low-density lipoproteïns (LDL). HDL transporteren het cholesterol naar de lever, waar het verder wordt gemetaboliseerd, terwijl LDL het naar de bloedvaten transporteert. We noemen daarom HDL-gebonden cholesterol het “goede” cholesterol, en LDL-gebonden cholesterol het “slechte” cholesterol. Stoffen in tabaksrook maken dat de verhouding HDL/LDL cholesterol lager wordt, hetgeen dus een verslechtering van het lipide profiel betekent, met verhoogd risico op hart- en vaatziekten.

## II.14 Hoge bloeddruk

Door het pompen van het hart ontstaat een drukgolf die zich voortplant door het gehele vaatbed. Bij elastische slagaderen wordt een deel van de drukgolf opgevangen door uitzetting van de vaatwand, waardoor de bovendruk (systole) relatief laag zal blijven. Tijdens de rustfase van het hart (diastole) veert de vaatwand juist weer terug, waardoor er nalevering van bloed zal plaatsvinden. Bij stijve vaten is dit veel minder het geval, dan zal het bloed bij elke hartslag een grotere versnelling krijgen (het kan alleen maar naar voren), en ook het verschil tussen systolische en diastolische druk wordt groter. Bij jonge volwassenen is de systolische bloeddruk 110-120 mm Hg, maar deze zal enigszins oplopen met het ouder worden. De huisarts bepaalt meestal of de gevonden bloeddruk te hoog is voor uw leeftijd en gezondheidssituatie. Maar duidelijk is dat ook ouderen die hun vaatstelsel gezond willen houden moeten streven naar een waarde van 120 mm Hg. Dit doet men door veel te bewegen, gezond en vitaminerijk te eten (weinig dierlijk vet, veel groenten, weinig koolhydraten), niet te roken en weinig zout te gebruiken. Indien hiermee niet het gewenste resultaat bereikt wordt, kan de arts ook bloeddrukverlagende medicijnen en/of plaspillen voorschrijven. Een probleem is dat een te hoge bloeddruk heel weinig klachten geeft en dus vaak onopgemerkt blijft. Daardoor kan onnodig veel schade opgelopen worden. Regelmatig preventief een bloeddrukmeting laten uitvoeren bij de huisarts wordt daarom sterk aanbevolen.

## II.15 Stress

Hoewel stress (zeker langdurige stress) de kans op hart- en vaatziekten verhoogt, is het een minder belangrijke risicofactor dan bijvoorbeeld roken, vitamine K-insufficiëntie, diabetes of overgewicht. Stress is ook minder eenvoudig te kwantificeren, het is niet goed in eenheden uit te drukken. Meestal weet men van zichzelf wel of men gespannen is, waardoor men bijvoorbeeld slecht slaapt of weinig eetlust heeft. Regelmatige beweging, bijvoorbeeld een dagelijkse wandeling van 5-10 kilometer, vermindert de stress. Stress is namelijk een overprikkeling van het sympathische zenuwstelsel. Langdurige gelijkmatige lichaamsbeweging maakt dat het sympathische zenuwstelsel minder snel overbelast zal raken, waardoor de gevoeligheid voor stress vermindert. Ook om andere redenen is rustig sporten (wandelen, fietsen, zwemmen) goed ter preventie van hart- en vaatziekten.

## II.16 Overgewicht

Het is al heel lang bekend dat mensen met overgewicht een sterk verhoogd risico hebben op hart- en vaatziekten. In de eerste plaats komt dat omdat het hart veel zwaarder wordt belast: de extra kilo's vet vormen weefsel dat doorbloed moet worden, waardoor het hart meer werk moet verzetten. Daardoor stijgt ook het risico op een te hoge bloeddruk. Mensen met overgewicht eten vaak te veel suiker en/of te veel vet. Dit eetgedrag op zich maakt dat de bloedwaarden voor glucose, triglyceriden en/of LDL vaak te hoog zijn. Overgewicht is ook een risicofactor voor het ontwikkelen van type-2 diabetes met bekende cardiovasculaire complicaties. Vaak (maar niet altijd) kan men door sterk af te vallen genezen van deze ziekte. Opmerkelijk is dat het vet in en rondom de organen (lever) en rond het middel gevaarlijker is dan het vet op de heupen. Vooral bij mannen

hoopt het vet zich vaak op rond het middel. Overgewicht heeft in de westerse wereld de vorm van een epidemie aangenomen. Om overgewicht vast te stellen zijn er twee onafhankelijke methoden: de Body Mass Index (BMI) en de buikomtrek. De BMI wordt berekend door het gewicht in kg te delen door het kwadraat van de lengte in meters. Komt de BMI boven de 25 kg/m<sup>2</sup> dan is er sprake van overgewicht, boven de 30 kg/m<sup>2</sup> spreken we van ernstig overgewicht. Daarnaast is bij mannen sprake van overgewicht bij een buikomtrek > 102 cm, bij vrouwen een buikomtrek van > 88 cm. Iedereen die volgens één van beide criteria last heeft van overgewicht wordt ernstig aangeraden om af te vallen.

## **II.17 Verhoogd cholesterol**

Cholesterol is een vet-oplosbare stof die een belangrijke bouwsteen is voor een aantal hormonen, zoals cortisol, aldosteron, oestradiol, progesteron en testosteron. Daarnaast vormt het een essentieel bestanddeel voor de celwand van onze lichaamscellen. Cholesterol is dus een belangrijke stof die door de lever wordt aangemaakt, maar ook nog aangevoerd wordt via de voeding. Omdat cholesterol niet oplosbaar is in waterig milieu, heeft het een carrier nodig voor transport in het bloed. Die carrier wordt gevormd door low-density lipoproteïnes (LDL) en high-density lipoproteïnes (HDL). Het verschil is dat LDL cholesterol transporteert van de lever naar de vaatwand, terwijl voor HDL juist het omgekeerde geldt. Een te hoog cholesterol gehalte van het bloed is schadelijk voor hart- en vaatziekten. Een waarde boven de 5 mmol/L wordt als ongewenst ervaren, omdat dan het risico toeneemt dat cholesterol zich ophoopt in vette plaques op de vaatwand, met name van de kransslagaderen, de carotis en de aorta. Deze plaques vormen de laesies van waaruit het proces van atherosclerose begint. We kunnen cholesterol slechts in beperkte mate omlaag brengen door middel van voedingsinterventie, omdat omstreeks 80% van ons totale cholesterol door de lever wordt gevormd. Daarom wordt door de arts vaak gekozen voor behandeling met statines, waarmee de eigen productie van cholesterol doeltreffend omlaag gebracht kan worden. Dit speelt vooral een rol bij cholesterolwaarden boven de 8 mmol/L.

## **II.18 Verhoogd triglyceride**

Triglyceriden (triacylglycerol) bestaan uit een glycerol molecule waaraan drie (hydrofobe) vetzuurstaarten gekoppeld zijn. Ze worden gerekend tot de vetten, maar door het vormen van bolletjes waarin de vetzuurstaarten naar binnen wijzen, lossen ze wel beperkt op in bloed. Triglyceriden zijn uiterst belangrijk voor de opslag en levering van energie, de vorming van celmembranen, en in vetweefsel ook voor de warmte-isolatie. Ze vormen tevens de bouwstenen voor de lichaamseigen synthese van cholesterol. Maar als de concentratie in het bloed te hoog wordt, is dat een ernstig risico voor het ontstaan van atherosclerose. We verhogen onze triglyceriden door een ongezond dieet, bijvoorbeeld het eten van veel vet en suiker, zetmeelrijke producten, en het drinken van alcoholische dranken. Familiaire hypertriglyceridemie is een erfelijke aandoening die autosomaal dominant wordt overgeërfd. Hoge circulerende concentraties triglyceriden beïnvloeden ook het stollingssysteem, waardoor er een verschuiving is naar een verhoogd trombose risico. Dit komt door een toename van de activiteit van stollingsfactoren VII en X, alsmede van de plasminogeen activator inhibitor PAI-1. Daardoor neemt de vorming van trombine toe, met als resultaat een verhoogde omzetting van fibrinogeen in fibrine. Triglyceride spiegels in het bloed zijn te verlagen door gewichtsreductie (afvallen), waarbij ingezet wordt op een caloriearm dieet dat weinig verzadigde (dierlijke) vetten bevat, maar rijk is aan onverzadigde (plantaardige) vetzuren. Een menu zonder vlees, maar wel met veel vis en groente is hier een eerste stap. Voor verdere maatregelen is een diëtist de aangewezen begeleider.

## **II.19 Ongunstig lipide profiel (HDL/LDL)**

In het bloed kan cholesterol voorkomen gebonden aan LDL, aan VLDL of aan HDL. VLDL (very low density lipoproteïnes) zijn een voorloper van LDL. Voor de vaatgezondheid zijn LDL- en HDL-cholesterol het belangrijkste. LDL transporteert het cholesterol naar de vaatwand, waar het in beperkte mate nuttig en nodig is, maar waar het zich gaat ophopen in vette plaques als de bloedspiegels te hoog worden. HDL daarentegen, transporteert het cholesterol juist van de vaatwand naar de lever, waar het gebruikt wordt voor de vorming van gal welke via de ontlasting wordt uitgescheiden. In de klinische diagnostiek wordt daarom niet alleen naar de hoogte van het HDL (het “goede”) cholesterol en het LDL (het “slechte”) cholesterol gekeken, maar vooral ook naar de verhouding tussen totaal cholesterol en HDL-cholesterol. Daarbij wordt het totaal cholesterol gevormd door LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol en HDL-cholesterol. Een gezonde streefwaarde voor de verhouding totaal/HDL cholesterol is een waarde beneden de 4. Indien er andere risicofactoren in het

spel zijn (bijvoorbeeld diabetes of chronisch nierlijden) dient een lagere cholesterol ratio te worden nagestreefd, dit ter beoordeling van de behandelend arts.

## **II.20 Hoog suikergebruik**

Zoals al eerder vermeld is het gebruik van suikers, met name fructose, om meerdere redenen ongezond, en een risico voor de ontwikkeling van hart- en vaatziekten. In de eerste plaats zorgt een hoog suikergebruik voor de ophoping van visceraal vet (in en rondom de organen) en buikvet. Tegenwoordig wordt ook meer en meer duidelijk dat suikers een rol spelen bij de vorming van Advanced Glycation Endproducts (AGEs). Dit zijn eiwitten die op nietenzymatische wijze gebonden zijn aan suikers. Bijna alle eiwitten in ons bloed bevatten wel suikergroepen (we spreken dan van glycoproteïnen, als het veel suikers zijn spreken we van proteoglycanen) en deze zijn van belang voor de herkenning door het immuunsysteem, voor de halfwaardetijd van die eiwitten en voor hun biologische functie. De vorming van AGEs, daarentegen verloopt willekeurig en resulteert in producten die schadelijk zijn voor de gezondheid. AGEs kunnen niet alleen in het bloed voorkomen, maar ook in de weefsels, zoals de vaatwand, waar zij bijvoorbeeld de collageen en elastine vezels op onnatuurlijke wijze verknopen en daarmee in belangrijke mate zorgen voor een verstijving van de vaatwand. Hierdoor neemt de pulse wave velocity (PWV, een belangrijke maat voor cardiovasculair risico) toe. Om die reden wordt tegenwoordig ernstig gewaarschuwd voor een te hoog suikergebruik. De Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) beveelt daarom aan niet meer dan 25 gram suiker per dag te consumeren. Omdat suiker vrijwel in elk product zit, wordt dit echter door vrijwel niemand gehaald. Ongezoete yoghurt, bijvoorbeeld, bevat 8% suiker, bosbessen 10%. Als we dus 200 gram yoghurt eten met daarin 100 gram bosbessen, dan hebben we met  $16 + 10 = 26$  gram suiker ons dagrantsoen al gehaald. Om die reden wordt tegenwoordig veel meer ingezet op het eten van groenten, met slechts een beperkte bijdrage van fruit. Grote boosdoeners zijn natuurlijk frisdranken, maar ook sinaasappelsap, appelsap e.d.


## **II.21 Chronisch nierlijden**

Bij een achteruitgang van de nierfunctie vermindert o.a. het vermogen om in voldoende mate fosfaat uit te scheiden, waardoor de fosfaatconcentratie in het bloed zal stijgen. Omdat de calcium concentratie in het bloed constant gehouden wordt via de werking van het hormoon PTH, zal het product van  $Ca \times P$  toenemen en waarden bereiken waarbij calciumfosfaat gaat neerslaan in de bloedvaten. Nierpatiënten hebben dan ook een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Dit speelt nog sterker bij patiënten op nierdialyse, en is de belangrijkste oorzaak waarom jaarlijks 10% van deze populatie overlijdt aan hart- en vaatziekten. Opmerkelijk genoeg zien we ook bij ontvangers van een donornier een verhoogde kans op vaatverkalking en overlijden aan hart- en vaatziekten. Het enige advies dat men hier kan geven is te zorgen dat de beïnvloedbare risicofactoren (roken, slechte vitamine K status, overgewicht, e.d.) zo laag mogelijk zijn. Uitgebreide populatie-studies hebben aangetoond dat personen met een goede vitamine K status een betere nierfunctie hebben, minder snel nierfalen ontwikkelen, en dat personen met een donornier langer leven als ze een goede vitamine K status hebben. Dit laat eens te meer zien hoe belangrijk het is alert te zijn op beïnvloedbare risicofactoren.

## Deel III Declaration of Conformity for EN 60601-1-2

<b>Table 1. Declaration – electromagnetic emissions</b>		
The StiffnoGraph is intended for use in the electromagnetic environment specified below. The customer or the user of the recorder should assure that it is used in such an environment.		
Emissions test	Compliance	Compliance level
RF emissions CISPR 22	Class B	The StiffnoGraph must emit electromagnetic energy in order to perform its intended function. Nearby electronic equipment may be affected.
RF emissions EN55011	Class B	The StiffnoGraph must be used only in a shielded location with a minimum RF shielding effectiveness and, for each cable that exits the shielded location, a minimum RF filter attenuation of 80 dB from 10 MHz to 20 MHz, 100 dB from 20 MHz to 80 MHz and 80 dB from 80 MHz to 100 MHz. (The minimum at 20 MHz is 100 dB and the minimum at 80 MHz is 80 dB.) The StiffnoGraph, when installed in such a shielded location, is suitable for use in all establishments other than domestic and those directly connected to the public low-voltage power supply network that supplies buildings used for domestic purposes.
Harmonic emissions IEC61000-3-2	Not applicable	
Voltage fluctuations/ Flicker emissions IEC61000-3-3	Not applicable	

<b>Table 2. Declaration – electromagnetic immunity</b>			
The StiffnoGraph is intended for use in the electromagnetic environment specified below. The customer or the user of the recorder should assure that it is used in such an environment.			
Immunity test	IEC60601 test level	Compliance level	Electromagnetic environment – guidance
Electrostatic discharge (ESD) IEC61000-4-2	±6 kV contact ±8 kV air	±6 kV contact ±8 kV air	Floors should be of wood, concrete or ceramic tile. If floors are covered with synthetic material, the relative humidity should be at least 30%.
Electrical fast transient/burst IEC61000-4-4	±2 kV for power supply lines ±1 kV for input/output lines	Not applicable	

Surge IEC61000-4-5	±1 kV differential mode ±2 kV common mode	Not applicable	
Power frequency (50/60 Hz) magnetic field IEC61000-4-8	3 A/m	3 A/m	Power frequency magnetic fields should be at levels characteristic of a typical location in a typical commercial or hospital environment.
Conducted RF IEC61000-4-6	3 Vrms 150 KHz to 80 MHz	Not applicable	Equipment should be used no closer to any part of the EQUIPMENT or SYSTEM including cables, than the recommended separation distance calculated from the equation applicable to the frequency of the transmitter. Interference may occur in the vicinity of equipment marked with the following symbol. 
Radiated RF IEC61000-4-3	3 V/m 80 MHz to 2.5 GHz	3 V/m	

**Table 3. Recommended separation distances between portable and mobile RF communications equipment and the StiffnoGraph**

The StiffnoGraph is intended for use in an electromagnetic environment in which radiated RF disturbances are controlled. The customer or the user of the recorder can help prevent electromagnetic interference by maintaining a minimum distance between portable and mobile RF communications equipment (transmitters) and the recorder as recommended below, according to the maximum output power of the communications equipment.

Rated maximum output power of transmitter (W)	Separation distance according to frequency of transmitter (m)		
	150 kHz to 80 MHz $d=1,2\sqrt{P}$	80 MHz to 800 mHz $d=1,2\sqrt{P}$	800 MHz to 2.5 GHz $d=2,3\sqrt{P}$
0.01	0.12	0.12	0.23
0.1	0.38	0.38	0.73
1	12	12	2.3
10	3.8	3.8	7.3
100	12	12	23



Based on principles of Accelerated Plethysmography

