

6^{de} NIEUWSBRIEF

POLYPHENOLIA BV

Voorjaar 2017



in-vino-veritas™

Geachte huidige of toekomstige gebruiker van **In-Vino-Veritas**, het polyfenolen voedingssupplement op natuurlijke wijze verkregen uit de beste Franse wijndruiven en uit olijven.

Allereerst kunnen we met trots vertellen dat In-Vino-Veritas **Extra** is genomineerd voor de prijs van "Ingredient of the Year - Categorie Heart Health" en zo een finaleplaats heeft weten te bemachtigen tijdens de [Nutra Ingredients Awards 2017](#) op 10 mei aanstaande in Genève, Zwitserland! Daar meer over in de volgende nieuwsbrief. Deze 6^{de} nieuwsbrief gaat over de volgende 4 onderwerpen:

1. Een hartelijk welkom aan ons verrijkt In-Vino-Veritas **Extra** product en de daarbij aangepaste [webshop](#);
2. Een reactie op de weer toenemende aanbeveling van het "paleo dieet";
3. En de oploeiende discussie over de (il)logica van het verder verlagen van het LDL-Cholesterol n.a.v. de resultaten van de recente Amerikaanse FOURIER-studie met het nieuwe PCSK-9 medicament versus resultaten van de aanpassing van onze voedingssamenstelling na de resultaten van de 3 nieuwste Europese studies van de befaamde onderzoekers Ramskov, Noad en Godos, ieder met hun ervaren medewerkers.

Onderwerp 1

Heeft u al onze nieuwe webshop www.in-vino-veritas.nl bekeken? Indien niet, u vindt nu onderverdeeld in 5 categorieën:

1. Een korte samenvatting van ons bedrijf Polyphenolia en onze doelstellingen;
2. Alles over de achtergrond en samenstelling van het nieuwe product In-Vino-Veritas **Extra** en de manier waarop dit voedingssupplement werkt;
3. Een 10-tal videoprogramma's van voordrachten opgenomen tijdens de jaarcongressen 2013, '14 en '15 georganiseerd door de Europese Vereniging van Cardiologie over de rol van de polyfenolen, nu ook te vinden op YouTube;
4. Alle eerdere nieuwsbrieven met onze reacties op ontwikkelingen op dit gebied. Wij pogen daarin complexe, maar voor u als primair betrokkene bij uw gezondheid, relevante medische studies op een begrijpelijke manier uit te leggen;
5. Gedetailleerde antwoorden op veel voorkomende vragen van gebruikers. Die geven ons de gelegenheid om de juiste boodschap over te brengen.

Onderwerp 2 – Hernieuwde aandacht voor het "paleolithische dieet"

Het was onze landgenoot Prof. Muskiet, die met zijn medewerkers in Groningen al in 2005 wees op de fundamentele rol die de voedselsamenstelling speelt bij onze gezondheid.¹ Zijn term 'U bent wat U eet, maar U moet weer worden wat U at', drukt dit kernachtig uit. Acht jaar later publiceerde zijn groep met Ruiz-Nunez als eerste auteur een uitwerking daarvan *Lifestyle and Nutritional Imbalances, associated with Western diseases; causes and consequences of chronic systemic low-grade inflammation in an evolutionary context*.² Kort daarna verscheen van de hand van Kuipers het boek *Het Oerdieet*, de manier om oergezond oud te worden (2014).³ Een prachtige samenvatting van alle relevante literatuur met U als doelgroep. Kortom, er is een wetenschappelijke onderbouwing van de stelling dat de aderverkalking/atherosclerose epidemie voornamelijk berust op de verkeerde voedingsgewoonten van de laatste 150 jaar.

Er heerst in Nederland dan ook een fundamentele interesse in deze mogelijkheid om de atherosclerose epidemie met drastische veranderingen zoals het terugkeren naar onze 'oervoeding' in de voedselsamenstelling te bestrijden. Die interesse bestaat, met name in de V.S. en in het V.K. ook. Zo schreef Kim Loyd, CEO van de Paleo Society in de U.K. in 2017 in het tijdschrift *Nutrition Insight* een artikel getiteld 'An effort to bring appreciation and attention to the science behind the paleo movement and the merit of respecting the ancient wisdom of our human development'.⁴ Zij bespreekt: 'The paleo diet based on the low fat non-processed foods that were presumably eaten by early humans and which omits dairy, grains and alcohol, while keeping all unprocessed meat, fish, nuts, leafy greens, regional veggies and seeds'. Zij verwijst naar 'Geoff Bond's work over the past 20 years, which, while not given enough credit is now slowly but surely given more attention: He believes that 2017 could be the year the movement really takes off'.

Toch zijn er in het V.K. ook tegenstemmers. De British Dietetic Association vond het paleo dieet een "Jurassic Fad!" Zij betogen 'An unbalanced, time consuming, socially isolating diet, which this easily could become, is a sure-fire way to develop nutrient deficiencies, which can compromise health and your relationship with food'. Dit lijkt bevestigd

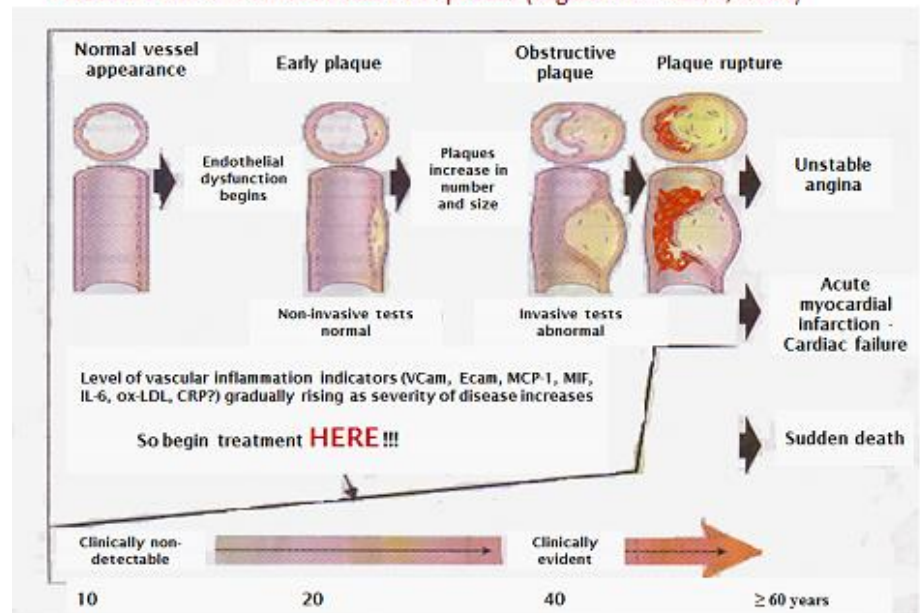
door Melissa Hartwig, de uitvinder van het *The Whole 30*, een Amerikaans product, gestoeld op het paleo concept 'designed to jumpstart radical improvements in your health habits and relationship with food'. Bij een vergelijking tussen 38 verschillende diëten gerapporteerd in januari 2017, kwam *The Whole 30* als 37^{ste} uit de bus en het klassieke paleo dieet als 35^{ste}. Niet erg bemoedigend dus. In Nederland raden de autoriteiten het paleo dieet eveneens af wegens "gebrek aan bewijs". Ook in Europa heerst nog alom scepisis, ofschoon "paleo ontbijtgranen" wereldwijd met 4% stegen in 2016 (en in de sport categorie met 12%).

De conclusie kan voorlopig worden getrokken dat de acceptatie van het fundamentele paleo dieet, ook met "smakelijke" adaptaties nog wel even op zich zal laten wachten. Dit betekent echter geenszins dat na de EPIC-Heart⁵ analyse (over meer dan 8 jaar!) en van de PREDIMED⁶ over een vergelijkbare periode er niet overduidelijk zou zijn aangetoond dat het eten van voldoende (=600g per dag) groente en fruitsoorten, een vermindering van mortaliteit in 30% (of zelfs hoger in recente Engelse studies) met zich kunnen brengen. Er lijkt dus weinig tegen te zijn om althans die voedingscomponenten in ere te herstellen. Weliswaar stuit ook méér van deze klassieke voedingscomponent vandaag de dag nog steeds op velerlei weerstand. Zo geeft Foodlog⁷ van 19 oktober 2016 aan dat nog 'geen kwart van de Nederlanders de dagelijkse, door de Voedingsraad, aanbevolen 200gram haalt'. Volgens de Volkskrant gebeurt dit 'wegens te weinig smaak van deze producten'.

Een interim benadering, alleen het invoeren van een deel van het Mediterraan dieet, werd bestudeerd door het Britse *Medical Research Council* (MRC) door het effect van de invoering van alleen meer groente en fruit te analyseren. Bij een groep van 23.902 gezonden uit het EPIC-Norfolk bevolkingsonderzoek, die over een periode van 12 tot 17 jaar gevolgd werden, vond de auteur, Dr Forouhi, 7606 complicaties van cardiovasculaire aard oftewel 2818 per 100.000 patiënt jaren, waarvan er 1714 (448 per 100.000) cardiovasculaire doden waren. Zij berekenden dat 12.5% van de mortaliteit en een vergelijkbare percentage van de morbiditeit 'could have been avoided'. Wanneer men bedenkt dat in de U.K. jaarlijks 155.000 mensen aan cardiovasculaire oorzaken vroegtijdig sterven (meer dan een kwart van het totale jaarlijkse aantal aan ziekten stervenden) en de kosten daarvan geschat worden op €12.5 miljard, dan is Forouhi's conclusie gerechtvaardigd: 'The adoption of a Mediterranean-type diet may be one lifestyle strategy to help prevent CardioVascular Disease (CVD) and improve health in the U.K.'.

Al deze, toegegeven niet definitieve, epidemiologische en klinische studies, dragen ons inziens toch bij tot de serieuze herinvoer van veel grotere hoeveelheden groente en fruit bij het dagelijks dieet bij de bestrijding van de aderverkalking epidemie, óók in Nederland. Wat is onze oplossing? Breng een product in 2 kleine, makkelijk in te slikken, capsules op de markt dat de dagelijks benodigde hoeveelheid polyfenolen in het door de klant niet aanvaarde (hoeveelheid) natuurproduct vervangt. En die tevens, zoals Amerikaanse en Nederlandse academische studies⁹ hebben

Figuur 1
Preventie van het atherosclerotisch proces (afgeleid uit NEJM, 2004)



aangetoond, de ontsteking van het endotheel, de thans algemeen erkende voorloper van de atherosclerose, in de bloedvaten neutraliseert. Dan kan de noodzakelijke preventie van deze kostbare epidemie doelmatig en betaalbaar worden uitgevoerd. Maar daarover meer in de volgende sectie...

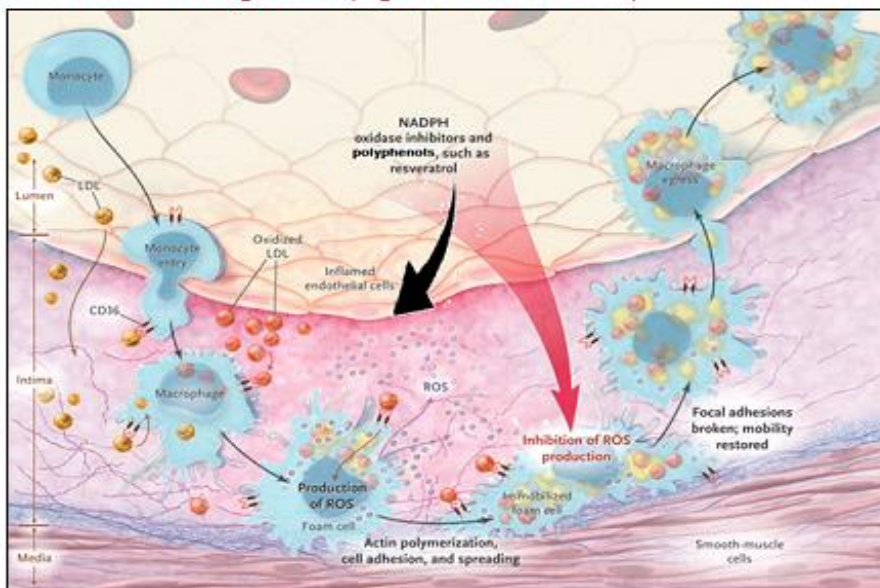
Onderwerp 3 - De intrede van PCSK-9 cholesterol remmers en de tegenstrijdige hypothesen voor de juiste behandeling van atherosclerose

Is de verlaging van het cholesterolgehalte nog ons hoofddoel of moeten we in eerste instantie de door ontsteking slecht (of niet) functionerende endotheellaag herstellen? De discussie over "ideale" cholesterolniveaus, het nut van de dure PCSK-9 remmers bij de bestrijding van de epidemie wanneer statines geen effect hebben, lijkt dan ook niet overbodig.

U herinnert zich de oorsprong van het dilemma: Is de, sinds de tachtiger jaren van de vorige eeuw, geldende theorie over het ontstaan en bestrijding van atherosclerose wel de JUISTE? Toentertijd werd door het vinden van soms grote hoeveelheden cholesterol in de "plaques", die de bloedvaten en daarmee de circulatie afsloten, alom de theorie aangehangen dat het hoge niveau van het circulerende cholesterol, "de stille Moordenaar" was, die "coûte que coûte" moest worden verlaagd tot: hoe lager hoe beter! Echter naarmate meer en meer patiënten met ernstige vormen van atherosclerose, preoperatief aangetoond door angiografie (hartfilmpje) en LAGE cholesterolwaarden werden gevonden, werd het verlagen van die bloedwaarden als behandeldoel in twijfel getrokken. Zo schaften de Amerikaanse gezondheidsautoriteiten^{8a,8b}, waaronder de AHA en ACC in 2013, een optimale waarde van cholesterol af waarmee het nut van routinematige cholesterolverlaging door middel van statines op losse schroeven kwam te staan. Er was immers geen algemeen aanvaarde streefwaarde meer. Het begin van de twijfel aan de lipiden hypothese was echter al veel eerder geformuleerd toen Libby, Ridker en Maseri in 2001 en Libby in 2002 in de Scientific American *The New View* lanceerden, die de oorzaak van de aderverkalking bij de ONTSTEKING van het endotheel legden.^{9a,9b} Wij kwamen in 2011 met het PRIME-onderzoek bij mensen met het metabole syndroom (een voorloper van aderverkalking!) in het AMC tot dezelfde conclusie.^{9c} Dit werd op grote schaal ook gesuggereerd door de interpretatie van het giga JUPITER¹⁰ onderzoek van, al in 2005 18.000(!) patiënten, zonder angiografisch aangetoond vaatlijden met een, toentertijd laag beschouwd, LDL-cholesterol (LDL-c) gehalte van 130mg maar met een duidelijk verhoogd C-reactief protein als indicator van een ontstoken endotheel. Allereerst een "bevolkingsonderzoek" van die omvang, 18.000 ogenschijnlijk gezonde personen, aan beide zijden van de Atlantische Oceaan, geselecteerd op niet verhoogd cholesterol maar we met verhoogd high-sensitivity Complement Reaction Protein (hs-CRP) als indicator van (vaat)ontsteking zonder aantoonbaar vaatlijden! Dit is nooit eerder vertoond en de resultaten waren voor velen dan ook geheel onverwacht.

In het British Medical Journal (November 2008)¹¹ schrijven Donner-Banzhoff (Marburg) en Sonnichsen (Salzburg) in een Editorial dat dit onderzoek eigenlijk alleen aantoont dat (1) rosuvastatin (Crestor) veilig is, maar duurder dan alle andere statines, (2) dat het middel kennelijk werkt op een ander eindpunt onafhankelijk van de LDL-concentratie, en (3) dat in lage risicogroepen zoals deze, een relatieve risico vermindering van 8% een non-significant resultaat te noemen is. Zij concludeerden toen ook al 'It makes the whole concept of lipid lowering to a specific LDL-c target more obsolete than before'. En verder: 'While statins with their multiple actions are an effective means to improve the prognosis of high-risk patients, current preventive practices should be reconsidered only if an effect can

Figuur 2
Atherosclerose terugdraaien (afgeleid uit NEJM, 2009)



be shown in a pragmatic study'. Wij wijzen nogmaals op de endotheel dysfunctie als het werkelijke begin van atherosclerose en de therapie daarvan (prof. Curtiss, 2009, fig. 2).

In deze controverse van luidroerige vóór en tegenstemmers van het concept: cholesterolverlaging is de oplossing voor atherosclerose, zou van de nieuwe PCSK-9 remmers een doorbraak komen. Enkele weken geleden tijdens het jaarcongres van het Amerikaanse College of Cardiology, kwam die er dan^{12a,b,c}. Het was een nog

groter onderzoek, 27.564 deelnemers met coronair vaatlijden van verschillende ernst uit 49 landen werden meer dan 2 jaar gevolgd. Hun LDL-C daalde met 59% tot een gemiddelde waarde van 30mg/dl, een uiterst laag niveau ongehoord in vroegere statine wereld onderzoeken. Gejuich in pharma kringen en verdiende complimenten aan de onderzoekers. Echter hier stopt het succesverhaal, want in die 26 maanden was er geen sterfte, wel een geringe vermindering van het optreden van hartinfarct of beroerte.

Zoals Drs. Harrington en Yancy^{12a} rapporteren in the Heart.org Medscape over de ACC 2017 annual meeting 'A brilliant piece of science' maar ook 'So far, so good, but can we afford it?' Die conclusie trekt ook Köhler van de NRC in zijn Wetenschap kolom^{12b}: 'Cholesterol omlaag tegen hoge prijs'.

Nieuwe cholesterolremmer werkt, maar de prijs is hoog

Twee jaar geleden kwam in Nederland een nieuw type cholesterolremmer op de markt. Nu blijkt: hij werkt. Maar het helpen van één patiënt kost een half miljoen euro.

Wim Köhler © 17 maart 2017

Want, het betekent dat 74 "hartpatiënten" 2 jaar moeten worden behandeld om één ervan te beschermen tegen een vasculaire complicatie. Bij een huidige prijs van €6.000-7000,- per jaar, "kosten" die 74 asymptomatische patiënten dus tussen de €450.000,- en €600.000,-. Ze moeten dat accepteren (en betalen) teneinde bij één echte patiënt voortijdige complicaties te voorkomen. Wanneer men bedenkt dat er in 2015 1.9 miljoen mensen in Nederland statines slikten, wordt deze benadering met evolocumab, zeker als primaire preventie, een onhoudbare stelling. Overigens is het niet merkwaardig dat er in dit reuzen onderzoek van mensen met, volgens de hoofdonderzoeker Dr. Sabatino^{12c}, "high-risk patiënten" geen verschil in sterfte was? Of waren de statines in de controlegroep toch effectiever dan verwacht? Wordt het dan ook niet tijd om andere benaderingen, zoals verandering van voedingsgewoonten een kans te geven?

Die conclusie werd onlangs (2016) bevestigd door een groep van 16 internationale wetenschappers die uit 19 studies met vergelijkbare opzet, en uit 68.094 patiëntendossiers, tot de conclusie kwamen dat er 'Lack of association, or an inverse association, between Low Density Lipoprotein-Cholesterol (LDL-c) and mortality in the elderly' was. Ravnskov et al. formuleerden het belang van deze bevindingen als volgt: 'This finding is inconsistent with the cholesterol hypothesis that it is the cause of atherosclerosis. Indeed, a strategy employing statins without proven benefit and with documented negative side-effects, should have NO place in current medical practice! Moreover, our study provides the rationale for a re-evaluation of guidelines recommending routinely pharmacologic reduction of LDL-c in those over 60 years'¹². Deze conclusies trekken ook Noad et al.¹³, die een groep patiënten met hoge bloeddruk (hypertensie) uit het Queen's College Hospitaal in Belfast met een gemiddelde leeftijd van 55 jaar, met een dieet rijk aan fenolen uit groentes en fruit waaronder rode bessen en donkere chocolade, na 8 weken al een duidelijke verbetering vonden in de arteriële functie met een significante verlaging van de bloeddruk t.o.v. de gerandomiseerde controlegroep. De resultaten van deze simpele interventie suggereren dat met een makkelijk geaccepteerde modificatie in het dagelijkse ziekenhuis menu, een positief effect kan worden bereikt op het cardiovasculaire risico van patiënten met een hoge bloeddruk. Ook de data van het Mediterranean Healthy Eating And Lifestyle (MEAL) onderzoek in Catania, Sicilië, zijn relevant¹⁵. Gedurende 2 jaar gaven de 19³⁷ deelnemers in een *foodfrequency* questionnaire hun voedsel componenten op. Er bleek dat in deze Zuid-Italiaanse stad zij dagelijks een gemiddelde van 663mg aan polyfenolen consumeerden, een hoeveelheid die ook door ons in het PRIME onderzoek^{9c} in het AMC werd verstrekt en aanbevolen werd door Daan de Wit in zijn boek¹⁴. Vaak horen wij dat het dagelijks te consumeren polyfenolen gehalte in In-Vivo-Veritas **Extra** capsules niet uit het gemiddelde Mediterraan dieet te behalen valt. Deze studie bevestigt het tegendeel (en U hoeft er niet voor naar Italië om de inkopen te doen!). Tenslotte een verwijzing naar het werk van Ruparella¹⁶. Een samenvatting van de huidige stand van de wetenschap over de rol van ontsteking in hart- en vaatziekte, maar daarover meer in Nieuwsbrief 7.

Samenvattend: Van het paleo dieet invoeren komt voorlopig niet veel. Wel van het geleidelijk invoeren van het Mediterraan dieet, althans delen daarvan waar mogelijk. Kost weinig, is wel effectief. Tegenstrijdige hypothesen voor de juiste behandeling van atherosclerose; de opinies en argumenten variëren van: 'Met de nieuwste cholesterolverlagers kun je waarden van 30mg bereiken zonder noemenswaardige bijverschijnselen anders dan onbetaalbare hoge kosten', tot 'It makes the whole concept of lipid lowering to a specific LDL-c target, more obsolete than ever before'. Uiteindelijk zullen wellicht nog grotere bevolkingsstudies over langere tijd, de werkelijke waarde voor de individuele patiënt moeten aantonen. Ondertussen zijn er met voedingsadaptaties en specifieke voedings supplementen, zoals de polyfenolen al grote reducties in vroegtijdige en onnodige morbiditeit en

mortaliteit te behalen. Dus beter toepassen wat we al hebben, is het devies. Om met een bekende Amerikaanse schrijver deze Nieuwsbrief te eindigen, 'It ain't what you don't know that gets you in trouble; it is what you know for sure that ain't just so..!'

Wilt u meer informatie over deze nieuwsbrief of over In-Vino-Veritas **Extra**? Mail ons naar info@in-vino-veritas.nl, of bezoek onze vernieuwde webshop www.in-vino-veritas.nl.

Polyphenolia en staf wensen u een Vrolijke Pasen!

Prof. P.G. Hugenholtz

M.D., E.F.E.S.C., E.F.A.C.C., Emeritus Professor of Cardiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, NL. Cardiovascular Scientist, Polyphenolia B.V. and Imagination Unlimited B.V.

Referenties

1. Muskiet, F. A., Evolutionaire Geneeskunde. U bent wat u eet, maar u moet weer worden wat u at. Ned. Tijdschrift Klin. Chem. Lab. geneeskunde 2005, 30,163-185. "You are what you eat, but you should revert to what you ate".
2. Ruiz-Nunez, B., Pruimboom, L., Dijck-Brower, D. A. J., Muskiet, F. A. J. Lifestyle and Nutritional Imbalances associated with Western diseases: causes and consequences of chronic systemic low-grade inflammation in an evolutionary context. Journal J. of Nutrit. Biochemistry, Feb. 2013.
3. Kuipers, R.S. Het Oer-Dieet, 2014. De manier om oergezond oud te worden. Uitgever Bert Bakker.
4. Loyd, K. Nutrition Insight (2017).
5. Crowe, F.L., Roddam, A.W., Key, T.J., et al. Fruit and Vegetable Intake and Mortality from Ischemic Heart Disease in Europe. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition – Heart Study (EPIC Heart) Eur. Heart Journal 2011; (32):1235-1243.
6. Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvado, J. (with 14 coauthors) Primary prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean diet, the Predimed Trial, 2013 New Engl. J. of Medicine, 368, 1279-1290.
7. Dieten. Neanderthalers aten meer groenten dan gedacht. Foodlog, 29 oktober 2016 en Foodlog, 19 oktober 2016.
- 8a. Husten, L. Cardiobrief: USPSTF (US Preventive Services Task Force) Finalizes Statin Primary Prevention Guide; Debate ensures Med. Page Today, November 2013, 2016.
- 8b. Husten, L. Statin "Census" shows major disparities. Med. Page Today, November 14, 2016.
- 9a. Libby, P., Ridker, P.M., Maseri, A. Inflammation and Atherosclerosis. Circulation 2001, 105, 1135-1145.
- 9b. Libby, P. Atherosclerosis. The New View. Scientific American, 2002, May: 48-55.
- 9c. Broekhuizen, L. N., Van Wijk, D. F., Vink, H., Hugenholtz P.G., Stroes, E. et al. Reduction of MCP-1 and MIF by a Polyphenol-rich Extract in Subjects with Clustered Cardiometabolic Risk Factors. Brit. J. Nutrition, 2011; (116):1416-1422.
10. Ridker, P.M., Danielson, E, Fonseca, F.A. et al. Justification for the Use of statins in primary Prevention and Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER Study Group), to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N. Engl. J. Med. 2008; 359:2195-2207.
11. Donner-Banzhoff, Sönnichsen. Statins and Primary Prevention of cardiovascular Events. Brit. Med. Journal; 2008:337, a2576.
12. Ravnskov, U., et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review.
- 12a. Harrington, R.A., Yancy, C.W. The heart.org Medscape, March 23, 2017.
- 12b. Köhler, W. Nieuwe Rotterdamse Courant, Wetenschap kolom, Maart, 2017.
- 12c. Sabatino. Presentator van FOURIER-studie op ACC-congres in Maart 2017.
13. Noad, R. L. et al. Beneficial Effect of a Polyphenol-Rich Diet on Cardiovascular Risk. A randomized controlled trial. Heart, 2016; 102 (17): 1371-1379.
14. De Wit, D. Weet wat je Eet. Gezond eten op basis van de oudste kennis en de nieuwste wetenschap. Scriptum publishers, Schiedam, the Netherlands, chapter 4b, p. 1-17.
15. Godos, J. et al. Dietary Sources of polyphenols in the Mediterranean healthy Eating, Aging, and Lifestyle (MEAL) study cohort. Int. J. Food Science Nutrition, February 2017. Publication ahead of print.
16. Ruparella, N. et al. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies. Nature Reviews/Cardiology, Vol. 14, March 2017, 133-144.