

Inhoudsopgave

1. Inleiding	3
2. Opzet	3
3. Pilot-studie	3
4. NBS-1	4
Steekproef.....	4
Vragenlijst	4
Bloedafnames.....	5
5. NBS-2	7
Studie-opzet en populatie	7
Leeftijd jonger dan 50 jaar	8
Leeftijd 50 tot 70 jaar	8
Leeftijd 70 jaar en ouder	8
6. Onderzoekers	9
Bijlage I. Publicaties van de Nijmegen Biomedische Studie	11
Bijlage II. Nieuwsbrief voor deelnemers NBS-1	13

1. Inleiding

In het jaar 2000 ontstonden de eerste ideeën voor een grootschalig onderzoek in de algemene bevolking, met als centrale onderzoeksvraag: 'Wat is de prevalentie van risicofactoren, chronische ziekten en genetische polymorfismen in de algemene populatie?' Het algemene doel van dit onderzoek is het verkrijgen van een universele controlegroep. Omdat in veel medisch onderzoek een controlegroep nodig is, is het veel efficiënter om voor de verschillende onderzoeken één referentiegroep te kunnen gebruiken: een grote groep mensen min of meer representatief voor het adherentiegebied van het ziekenhuis, waarbij op uniforme wijze een aantal parameters van ziekte en gezondheid wordt gemeten. Ook voor diagnostische referentiewaarden is het beter om een doorsneebevolking te nemen. Zeker gezien de verwachting dat in de nabije toekomst veel DNA-tests ontwikkeld zullen gaan worden, is het bovendien van belang om een biobank DNA te hebben. Dit zijn de doelen van de Nijmegen Biomedische Studie (NBS).

2. Opzet

De NBS is opgezet door de afdelingen Epidemiologie en Biostatistiek, Klinische Chemie en Endocrinologie van het UMC St Radboud te Nijmegen (UMCN). Later is de afdeling Antropogenetica deel gaan uitmaken van de NBS. Verdere samenwerking vond plaats met de Gemeente Nijmegen en de GGD Regio Nijmegen. Tevens is contact gezocht met andere afdelingen binnen het UMC om de krachten te bundelen, omdat andere onderzoekers vergelijkbare informatie nodig hebben. De NBS is gefinancierd door bovenstaande afdelingen en instanties, aangevuld met een subsidie uit de Vrije Beleidsruimte van de UMCN (totale begroting ± 450.000 Euro).

De NBS is verdeeld in enkele fases. Omdat te uitgebreide metingen de respons negatief zullen beïnvloeden is gekozen voor een gefaseerd model. Hierbij krijgen mensen eerst alleen een vragenlijst en een beperkt bloedonderzoek aangeboden (NBS-1) en worden ze later uitgenodigd worden voor een uitgebreider onderzoek (NBS-2).

3. Pilot-studie

De logistiek van de NBS-1 dataverzameling is eerst uitgetest in een pilot-studie. Deze pilot-studie is uitgevoerd tussen november 2001 en februari 2002. Via de Gemeente Nijmegen werd daarvoor een steekproef verkregen van 650 mannen en vrouwen van 18 jaar en ouder. Aan deze mensen is een uniek NBS-deelnemersnummer (Nbsnr) toegekend (1001-1650). Allen hebben een vragenlijst ontvangen met vragen over leefstijl, gezondheid, doorgemaakte ziekten en medicijngebruik; 342 vragenlijsten kwamen ingevuld retour (respons 53%). Van de responders wilde 262 mensen (77%) ook bloed afstaan.

Door de pilot-studie is de procedure van de bloedafnames aangepast. Zo wilden de deelnemers graag meer vrijheid in de keuze van de afnametijd en ook de mogelijkheid om 's avonds bloed te kunnen laten prikken. Verder is het aantal prikposten aanzienlijk verminderd (van 18 naar 3 prikposten).

4. NBS-1

Steekproef

De gemeente Nijmegen is gevraagd om een random steekproef uit het bevolkingsregister, gestratificeerd naar leeftijd en geslacht. Voor deelname kwamen in aanmerking alle mannen en vrouwen van 18 jaar en ouder, met uitzondering van bewoners van tehuizen en instellingen. Per 5-jaars leeftijdsgroep en per geslacht zijn in eerste instantie 750 mensen in de steekproef getrokken (steekproefdatum 1 juli 2002). Mensen van 85 jaar of ouder werden allemaal uitgenodigd. De steekproef is later op dezelfde basis (leeftijdverdeling, steekproef fractie) aangevuld met buitenlanders en inwoners van Lent en Oosterhout. De steekproef fractie varieert van 0,08 voor vrouwen van 18-24 jaar, tot 1,00 voor de 85-plussers. De uiteindelijke steekproef betreft 22451 mensen, van wie 96% de Nederlandse nationaliteit heeft. 79% van de deelnemers is geboren in Nederland. De leeftijdsverdeling is weergegeven in Tabel 1.

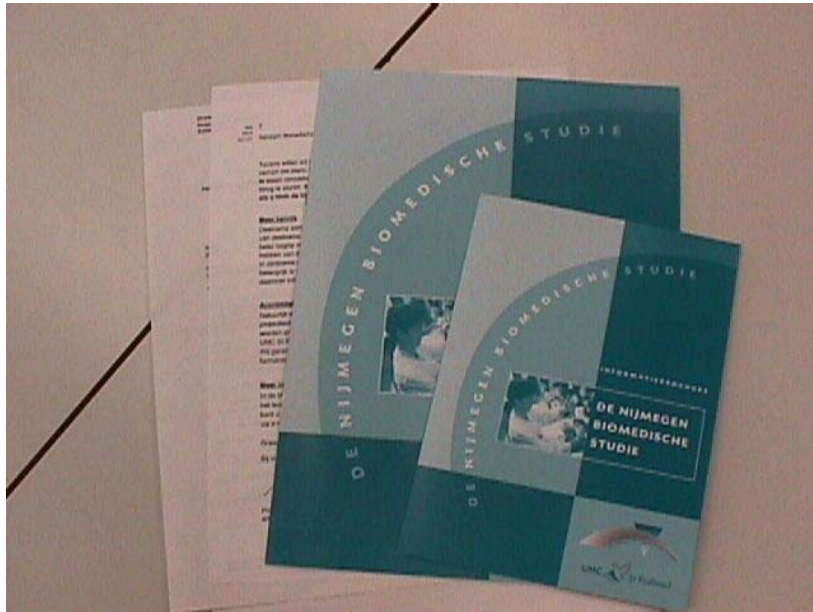
Leeftijdscategorie	Aantal (%)
18 – 29 jaar	3370 (15.0%)
30 – 39 jaar	3438 (15.3%)
40 – 49 jaar	3242 (14.4%)
50 – 59 jaar	3196 (14.2%)
60 – 69 jaar	3203 (14.3%)
70 – 79 jaar	3072 (13.7%)
80 jaar of ouder	2930 (13.1%)
Totaal	22451

Tabel 1. Leeftijdsverdeling steekproef, juli 2002

Elke naam is voorzien van een uniek NBS-deelnemersnummer (2001-24466); alle onderzoeksgegevens worden alleen onder dat nummer opgeslagen i.v.m. de privacy-wetgeving. De gemeente Nijmegen stuurt elke week een mutatie rapportage m.b.t. overlijden, vertrek en verhuizing. In oktober 2007 waren 2345 mensen overleden (10%), 3712 mensen (16%) uit Nijmegen vertrokken en 3911 (17%) binnen Nijmegen verhuisd.

Vragenlijst

In de periode augustus 2002 – december 2003 werden de mensen uitgenodigd voor deelname aan NBS-1. De uitnodiging bestond uit een brief van de onderzoekers, een begeleidende brief van de burgemeester van Nijmegen, een informatie brochure, een vragenlijst en een informed consent formulier (met toestemmingsvragen voor deelname aan de bloedafname, informeren huisarts bij afwijkende bevindingen, inzage in medische dossiers / registraties, bewaartijd voor identificerende gegevens en benadering voor vervolgonderzoek).



De vragenlijst bevat vragen over de volgende onderwerpen:

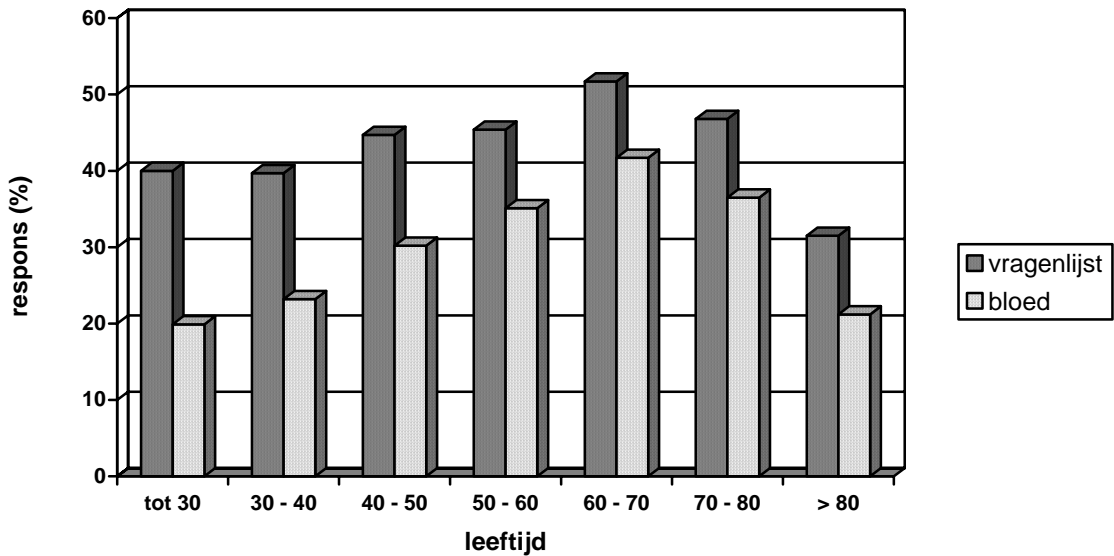
- algemene gegevens
- leefgewoonten
- gezondheid en ziekte
- zwangerschap
- gezinssamenstelling en medische voorgeschiedenis
- menstruatie en menopauze

Deelname aan de NBS werd bevestigd door het terugsturen van de ingevulde vragenlijst en het informed consent formulier. Er zijn 21756 vragenlijsten verstuurd (aangepaste steekproef i.v.m. tussentijds overlijden of vertrek). Daarvan kregen wij 9350 vragenlijsten ingevuld retour; een respons van 43%. De respons was hoger voor vrouwen (45%) dan voor mannen (41%). In de leeftijdscategorie 60-70 jaar was de respons het hoogst met 52% (Figuur 1).

Bloedafnames

De bloedafname werd mede verzorgd door de Interregionale Rode Kruis Trombosedienst. De deelnemers konden kiezen uit 3 prikposten, die op meerdere dagen en tijden geopend waren. Mensen met een lichamelijke beperking werden op verzoek thuis geprikt.

6468 Mensen participeerden aan de bloedafname (30% van de totale steekproef; 69% van de vragenlijst-responders). Ook hierbij was de respons onder vrouwen hoger (31%) dan bij mannen (28%), en het hoogst bij de 60-70-jarigen (42%) (Figuur 1).



Figuur 1. Respons op vragenlijst en bloedafname

Het bloed is opgeslagen en bewerkt door de Afdeling Klinische Chemie van het UMC St Radboud. In het bloed zijn de volgende parameters bepaald: cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden, creatinine, ureum, albumine, ferritine, transferrine saturatie, ijzer, ijzerbinding, thyroïd stimulerend hormoon (TSH), vrij thyroxine, anti-thyroperoxidase antilichamen (anti-TPO), c-reatief proteïne en alanine-amino-transferase (ALAT). Tevens is DNA geïsoleerd.

In februari 2005 zijn afwijkende bloedwaarden van ferritine (n=128) en schildklierparameters (n=28) aan de desbetreffende huisartsen gerapporteerd. In maart 2005 zijn alle deelnemers over de algemene resultaten geïnformeerd middels een nieuwsbrief (bijlage II).



5. NBS-2

Tijdens de uitvoering van NBS-1 is gebleken dat met de gegevens die in de eerste fase zijn verzameld een aantal belangrijke gezondheidsvragen niet beantwoord konden worden. In vervolg op de eerste fase van de NBS zijn daarom alle mensen die aangegeven hadden benaderd te mogen worden voor vervolgonderzoek opnieuw gevraagd een vragenlijst in te vullen. Een deel van hen is gevraagd om deel te nemen aan aanvullend onderzoek in het UMC St Radboud. Deze aanvullende metingen zijn momenteel nog gaande (oktober 2007).

Bij deze tweede fase van de NBS zijn meerdere afdelingen van het UMC St Radboud betrokken: Algemeen Interne Geneeskunde, Endocrinologie, Geriatrie, Neurologie, Nierziekten, Psychiatrie, Reproductie-epidemiologie, Reumatologie en Vaatchirurgie. Tevens wordt samengewerkt met de afdeling Humane Voeding van Wageningen Universiteit. Al deze afdelingen hebben financieel geïnvesteerd in de tweede fase van de Nijmegen Biomedische Studie.

Studie-opzet en populatie

De deelnemers aan de tweede fase van de NBS (NBS-2) hebben een extra deelnemersnummer toegekend gekregen (Nbs2nr 100001 – 105752 voor mensen jonger dan 70 jaar en nbs2nr 200001 – 202271 voor 70-plussers). In de periode oktober-november 2005 hebben zij een vragenlijst ontvangen over de volgende onderwerpen:

- algemene gegevens
- gezondheid en ziekte
- zwangerschap
- stemming en gedrag
- activiteiten van het dagelijks leven
- geheugen

Tevens is gevraagd of men deel wil nemen aan aanvullende onderzoeken waarvoor een bezoek aan het UMC St Radboud noodzakelijk is, afhankelijk van de leeftijd, geslacht en vragenlijstinformatie. Dit aanvullend onderzoek bestaat o.a. uit een voedselvragenlijst, het meten van de bloeddruk, lengte en gewicht, afname van een aantal bloedmonsters, afname van een urinemonster, non-invasieve vaatmetingen, cognitieve testen en een loopanalyse. NBS-2 is nog in volle gang. Hieronder staat een overzicht van de vorderingen tot op dit moment (oktober 2007), per leeftijdscategorie (op basis van de leeftijd op 1 november 2005) en het aantal deelnemers.



Leeftijd jonger dan 50 jaar

Er zijn 2926 vragenlijsten verstuurd, waarvan er 1884 (64%) ingevuld retour zijn ontvangen. Er is nog geen aanvullend onderzoek gedaan, maar voor een selectie van deze groep staan een echo van de schildklier, een psychiatrisch diagnostisch interview en het meten van de lichaamslengte gepland. Tevens is er het plan om iedereen een voedingsvragenlijst te sturen en uit te nodigen voor het meten van bloeddruk en gewicht, voor het prikken van bloed en voor het inleveren van een urinemonster.

Leeftijd 50 tot 70 jaar

In deze leeftijdsgroep zijn 2807 vragenlijsten verstuurd; de respons was 75% (2114 vragenlijsten). Tevens zijn er tot nu toe 2253 mensen uitgenodigd voor non-invasieve vaatmetingen (het NIMA-onderzoek); 1290 mensen hebben hiervoor toestemming gegeven (respons 57%); de metingen zijn al gedaan bij 1171 mensen. Bij deze metingen bezoeken deelnemers het ziekenhuis eenmaal voor bloedafname, meting van lengte, gewicht, bloeddruk en omtrek van taille en heupen. Tijdens hetzelfde bezoek worden 4 verschillende niet-invasieve metingen naar atherosclerose gedaan, te weten de intima media dikte (IMT), endotheelfunctie met behulp van flow-gemedieerde dilatatie (FMD), enkel-arm index (ABI) en polsgolfsnelheid (PWV). Verder zijn er in deze leeftijdscategorie momenteel al 1700 voedingsvragenlijsten verstuurd, waarvan 1046 ingevuld retour zijn ontvangen (respons 62%).

Leeftijd 70 jaar en ouder

Van de 2253 verstuurde vragenlijsten zijn 1596 ingevuld retour ontvangen; een respons van 71%. Tevens zijn 150 voedingsvragenlijsten verstuurd, waarvan 77 retour (respons 51%). Een selectie van 300 mensen is benaderd voor aanvullend onderzoek door de afdeling Geriatrie, waaronder cognitieve testen, kwantitatieve loopanalyse, functionele mobiliteitstest en het meten van de handknijpkracht. 100 Mensen (33%) hebben meegedaan aan dit onderzoek. Deze metingen zijn inmiddels afgerond.



6. Onderzoekers

Projectleiders van de Nijmegen Biomedische Studie

Prof. dr. L.A.L.M. Kiemeneij	Epidemiologie en Biostatistiek / Urologie, UMCN
Dr. M. den Heijer	Endocriene ziekten, UMCN
Prof. dr. A.L.M. Verbeek	Epidemiologie en Biostatistiek, UMCN
Dr. D.W. Swinkels	Klinische Chemie, UMCN
Dr. B. Franke	Antropogenetica, UMCN

Coördinatoren

Dr. F. de Vegt	Epidemiologie en Biostatistiek, UMCN (10/2000 – 01/2008)
Dr. E.A. Roovers	Epidemiologie en Biostatistiek, UMCN (01/2005 – 04/2007)

Onderzoeksassistent

U. Oldenhof	Epidemiologie en Biostatistiek, UMCN
-------------	--------------------------------------

Analisten

S.M. Klaver	Klinische Chemie, UMCN
R.R. Makkinje	Anthropogenetica, UMCN

Overige betrokkenen NBS-1

Drs. L. Deurloo	Gemeente Nijmegen
Drs. K. Goderie	Gemeente Nijmegen
Drs. W. Vegt (†)	Gemeente Nijmegen
Dr. P. Oude Vrielink	GGD Regio Nijmegen

Participerende onderzoekers NBS-2

Dr. J. de Graaf	Algemeen Interne Geneeskunde, UMCN (mede-coördinator NBS-2 50-70 jaar)
Prof. dr. A.F.H. Stalenhoef	Algemene Interne Geneeskunde, UMCN
Prof. dr. A.R.M.M. Hermus	Endocriene ziekten, UMCN
Prof. dr. M.G.M. Olde Rikkert	Geriatric, UMCN
Dr. P.E. Vos	Neurologie, UMCN
Prof. dr. J.F.M. Wetzels	Nierziekten, UMCN
Prof. Dr. J.K. Buitelaar	Psychiatrie, UMCN
Dr. J.G.E. Janzing	Psychiatrie, UMCN
Prof. dr. J.A.M. Kremer	Voortplantingsgeneeskunde, UMCN
Dr. N. Roeleveld	Reproductie-epidemiologie, UMCN
Prof. dr. P.L.C.M. van Riel	Reumatologie, UMCN
Prof. dr. J.D. Blankensteijn	Vaatchirurgie, UMCN
Prof. dr. P. van 't Veer	Humane Voeding, Wageningen Universiteit

Bijlage I. Publicaties van de Nijmegen Biomedische Studie

1. Armour JA, Palla R, Zeeuwen PL, den Heijer M, Schalkwijk J, Hollox EJ. Accurate, high-throughput typing of copy number variation using paralogue ratios from dispersed repeats. *Nucleic Acids Res.* 2007;35:e19.
2. Gudmundsson J, Sulem P, Manolescu A, Amundadottir LT, Gudbjartsson D, Helgason A, Rafnar T, Bergthorsson JT, Agnarsson BA, Baker A, Sigurdsson A, Benediktsdottir KR, Jakobsdottir M, Xu J, Blondal T, Kostic J, Sun J, Ghosh S, Stacey SN, Mouy M, Saemundsdottir J, Backman VM, Kristjansson K, Tres A, Partin AW, bers-Akkers MT, Godino-Ivan MJ, Walsh PC, Swinkels DW, Navarrete S, Isaacs SD, Aben KK, Graif T, Cashy J, Ruiz-Echarri M, Wiley KE, Suarez BK, Witjes JA, Frigge M, Ober C, Jonsson E, Einarsson GV, Mayordomo JI, Kiemeney LA, Isaacs WB, Catalona WJ, Barkardottir RB, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Stefansson K. Genome-wide association study identifies a second prostate cancer susceptibility variant at 8q24. *Nat. Genet.* 2007;39:631-637.
3. Gudmundsson J, Sulem P, Steinthorsdottir V, Bergthorsson JT, Thorleifsson G, Manolescu A, Rafnar T, Gudbjartsson D, Agnarsson BA, Baker A, Sigurdsson A, Benediktsdottir KR, Jakobsdottir M, Blondal T, Stacey SN, Helgason A, Gunnarsdottir S, Olafsdottir A, Kristinsson KT, Birgisdottir B, Ghosh S, Thorlacius S, Magnusdottir D, Stefansdottir G, Kristjansson K, Bagger Y, Wilensky RL, Reilly MP, Morris AD, Kimber CH, Adeyemo A, Chen Y, Zhou J, So WY, Tong PC, Ng MC, Hansen T, Andersen G, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Tres A, Fuertes F, Ruiz-Echarri M, Asin L, Saez B, van BE, Klaver S, Swinkels DW, Aben KK, Graif T, Cashy J, Suarez BK, van Vierssen TO, Frigge ML, Ober C, Hofker MH, Wijmenga C, Christiansen C, Rader DJ, Palmer CN, Rotimi C, Chan JC, Pedersen O, Sigurdsson G, Benediktsson R, Jonsson E, Einarsson GV, Mayordomo JI, Catalona WJ, Kiemeney LA, Barkardottir RB, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Stefansson K. Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes. *Nat. Genet.* 2007(39):977-983.
4. Hollox EJ, Huffmeijer U, Zeeuwen PLJM, Palla R, Lascorz J, Rodijk-Olthuis, van de Kerkhof PCM, Traupe H, de Jongh G, den Heijer M, Reis A, Armour JAL, Schalkwijk J. Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat. Genet.* in press.
5. Hoogendoorn EH, Hermus AR, de Vegt F, Ross HA, Verbeek AL, Kiemeney LA, Swinkels DW, Sweep FC, den Heijer M. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. *Clin. Chem.* 2006;52:104-111.
6. Kiemeney LA, van Houwelingen KP, Bogaerts M, Witjes JA, Swinkels DW, den Heijer M, Franke B, Schalken JA, Verhaegh GW. Polymorphisms in the E-cadherin (CDH1) gene promoter and the risk of bladder cancer. *Eur. J. Cancer* 2006;42:3219-3227.
7. Stacey SN, Manolescu A, Sulem P, Rafnar T, Gudmundsson J, Gudjonsson SA, Masson G, Jakobsdottir M, Thorlacius S, Helgason A, Aben KK, Strobbe LJ, bers-Akkers MT, Swinkels DW, Henderson BE, Kolonel LN, Le ML, Millastre E, Andres R, Godino J, Garcia-Prats MD, Polo E, Tres A, Mouy M, Saemundsdottir J, Backman VM, Gudmundsson L, Kristjansson K, Bergthorsson JT, Kostic J, Frigge ML, Geller F, Gudbjartsson D, Sigurdsson H, Jonsdottir T, Hrafnkelsson J, Johannsson J, Sveinsson T, Myrdal G, Grimsson HN, Jonsson T, von HS, Werelius B, Margolin S, Lindblom A, Mayordomo JI, Haiman CA, Kiemeney LA, Johannsson OT, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Stefansson K. Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer. *Nat. Genet.* 2007;39:865-869.
8. Wetzels JF, Kiemeney LA, Swinkels DW, Willems HL, den Heijer M. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen Biomedical Study. *Kidney Int.* 2007;72:632-637.

