



**Potchefstroomse Universiteit
vir Christelike Hoër Onderwys**

**FAKTORE WAT LIPOPROTEÏEN(a)-VLAKKE VAN
HIPERLIPIDEMIESE PASIËNTE BEÏNVLOED**

Johanna Adriana Kellerman

**Verhandeling ingehandig ter gedeeltelike voldoening aan die vereistes vir die graad
M.Sc in Voeding**

aan die

POTCHEFSTROOMSE UNIVERSITEIT VIR CHRISTELIKE HOËR ONDERWYS

**Studeleier: Prof. H.H. Vorster
Medeleier: Prof. N.T. Malan**

Potchefstroom

November 1993

ERRATA

1. Bladsy 5, laaste paragraaf, eerste sin: "McClean et al. beskryf in 1987 'n homologie tussen Lp(a) en plasminogeen." en paragraaf 2 "apo B100" as "apo B-100"
2. Bladsy 6, tweede paragraaf: ignoreer "terwyl die intrageen homologie binne apo(a) uitstekend is".
3. Bladsy 6, derde paragraaf: ignoreer "residue propeptiede"
4. Bladsy 8, tweede paragraaf: "drumpelwaarde" word gedefinieer as 30 mg/dL
5. Bladsy 15, tweede paragraaf: Die beskrewende metode is "lisien-sefarose chromatografie"
6. Bladsy 15, tweede paragraaf: "sikloheksanedien" moet wees "sikloheksaandioon"
7. Bladsy 16, vyfde paragraaf, eerste sin: "..Scanu et al., 1991), serebrale..." en paragraaf 2.2.6: "'n Verhoogde bloedcholesterolvlak kan aanleiding gee tot die ontstaan van aterosklerose"
8. Bladsy 24, tweede paragraaf: "Een van die komplikasies"
9. Bladsy 32, eerste paragraaf: "Probucol" word "probukol" en in paragraaf twee word "cyclosporine" vervang met "siklosporien"
10. Bladsy 54, paragraaf 2.2.9.3, tweede sin: Vervang die woord "plasmien" met "plasminogeen"
11. Bladsy 57, tweede paragraaf: "plasminogeen-inhibering deur tPA"
12. Bladsy 57, derde paragraaf: vervang "kompetatiewe" met "kompeterende"
13. Bladsy 63, paragraaf 2.2.9.5: "Dit blyk ook uit die

literatuur dat Lp(a) moeilik manipuleerbaar is"

14. Bladsy 72, paragraaf 3.7 en 3.8: Sentrifugasiekondisies \times g , in stede van opm

15. Bladsy 87, eerste paragraaf: wis die eerste "is" uit

16. Bladsy 137, paragraaf 5.2: Ignoreer die agtste afleiding

17. Verwarring kan ontstaan weens die gebruik van die afkorting vir die lipoproteïene, byvoorbeeld LDL-c vir lae digtheidslipoproteïencholesterol, sowel as vir die totale lipoproteïen. In sommige gevalle, hieronder gelys, moet die afkorting vervang word met slegs LDL (lae digtheidslipoproteïen). Dieselfde geld vir HDL-c en VLDL-c

Bladsy 2 (par 7), bladsy 4 (par 3), bladsy 8 (par 3), bladsy 9 (par 2), bladsy 11 (par 1 en 2), bladsy 12 (par 2 en 3), bladsy 14 (par 3 en 5), bladsy 15, bladsy 22 (par 3), bladsy 25 (par 4), bladsy 45 (par 1 en 3), bladsy 49 (par 2 en 3).

SUMMARY

Lipoprotein(a) (Lp(a)) is a unique glycoprotein which was first described by Berg in 1963. This lipoprotein displays structural similarities with both low density lipoprotein (LDL) and plasminogen and it is suspected that these similarities may provide a link between atherogenesis and thrombosis. Lp(a) differs from LDL only in that it is also linked to a glycoprotein, apo(a). Lp(a) and plasminogen display structural similarities, since Lp(a) has approximately 37 copies of a kringle similar to kringle 4 of plasminogen, as well as one copy of a kringle similar to kringle 5 of plasminogen. However, Lp(a) and plasminogen differs in that Lp(a) does not display the same fibrinolytic activities as plasminogen. The true function of Lp(a) is unknown. Also, the metabolism of Lp(a) has not been determined fully, mainly because of controversy surrounding the role of the LDL-receptor. Since apo B-100 is a structural component of both LDL and Lp(a), as well as the factor which triggers recognition for LDL by the LDL receptor, the possibility exists that the metabolism of Lp(a) is mediated by the LDL receptor. This leads to the possibility that Lp(a) could be elevated in familial hypercholesterolaemic (FH) patients. Lp(a) is a risk factor for stroke, coronary heart disease (CHD) as well as myocardial infarction (MI). CHD is the largest cause of death in whites and Asians in South Africa, while the incidence of FH is very high in white Afrikaners. Little information on Lp(a) levels in Afrikaners is available.

The aim of this study was to describe the Lp(a) concentrations in white Afrikaner FH patients. Lp(a) concentrations in control (normolipidaemic), diet induced hyperlipidaemic, confirmed and suspected FH and diabetic subjects were compared. Another aim was to determine whether spontaneous variations in Lp(a) exist, and to compare the associations between Lp(a) and other risk factors for CHD in Afrikaners, such as some haemostatic variables.

Three hundred and forty patients who attended the Lipid Clinic, PU for CHE, in the period from January 1992 to May 1993, were classified into five groups according to defined criteria. Standard methods were applied to determine each subjects' low density lipoprotein cholesterol (LDL-c), high density lipoprotein cholesterol (HDL-c), triglycerides (TG), apolipoprotein B (apo B) and apolipoprotein A-1 (apo A-1) at baseline. Serum Lp(a) concentrations were determined with a radio-immunological (RIA) method of Pharmacia, fibrinolytic parameters measured were fibrinogen, tissue plasminogen activator antigen (tPA-Ag) as well as plasminogen activator inhibitor activity (PAI-act). The apo E-genotype and LDL-receptor mutation were determined for selected patients. Variations in Lp(a) levels were determined for subjects who attended the clinic twice or more. Statistical calculations were done by the Statistical Consultation Services of the PU for CHE with the SAS-package. Tukey's Test and an ANOVA were used to determine significant differences between groups. Pearson correlation coefficients were determined between baseline Lp(a) and other parameters.

The results of this study showed that there were no significant differences in baseline Lp(a) between the different experimental groups or sexes. In each group there were both women and men who displayed Lp(a) values less than 16 U/L and more than 840 U/L (which were the ranges between which the method was able to measure accurately). The typical non-Gaussian distribution of Lp(a) (skewed to the left), frequently reported by other researchers in regard to other populations, was also observed in this population. A high percentage of individuals ($\pm 32\%$) displayed elevated levels of Lp(a). This indicates that elevated Lp(a) may be a contributing factor towards the higher CHD risk in Afrikaners. The results further show that the significant correlations which were noted between Lp(a) and LDL-c in the control and DM-patients, were not present in the hypercholesterolaemic individuals. This indicates that an elevated LDL-c does not necessarily imply an elevated Lp(a). The investigation into the affected and non-affected members of families, with a parent who suffers from heterozygous FH, showed that Lp(a) is not necessarily elevated in FH-patients.

The results therefore question the role of the LDL receptor in Lp(a) metabolism. We were unable to identify other factors which correlated with the observed variations in Lp(a) (14 % of the subjects median and 5 % high). The possibility that a specific substance may exist in the serum of these subjects, which may cross-react with the antibodies used to determine Lp(a), deserves further investigation. An important finding was that Lp(a) displayed a positive correlation with plasma fibrinogen in hyperlipidaemic Afrikaners. There may therefore exist a common factor, possibly genetic, which raises the levels of both these risk factors.

The most salient conclusion, is that a substantial percentage of hyperlipidaemic Afrikaners who attend the Lipid Clinic of the PU for CHE, display elevated Lp(a) as well as elevated fibrinogen. Their risk for CHD are therefore compounded by these additional risk factors. This implies that factors which can be treated, for example, TC, LDL and TG, combined with a low HDL, should receive vigorous attention with medication, diet and exercise.

Further studies should be done to establish the role of the apo(a)-polymorphism in Afrikaner FH patients, as well as the role of the apo E-polymorphism in the distribution of Lp(a). Research to establish the importance of treatment for elevated Lp(a) and fibrinogen, should also receive high priority.

OPSOMMING

Lipoproteïen(a) (Lp(a)) is 'n unieke glikoproteïen wat vir die eerste keer in 1963 deur Berg beskryf is. Hierdie lipoproteïen vertoon strukturele ooreenkomste met beide lae digtheidslipoproteïen (LDL) en plasminogeen, en daar word vermoed dat dit moontlik 'n verbintenis tussen aterogenese en trombose verskaf. Lp(a) verskil van LDL slegs daarin dat dit met die glikoproteïen, apo(a), verbind is. Lp(a) en plasminogeen se strukturele ooreenkomste is gesetel in die ongeveer 37 kopieë van 'n kringel, soortgelyk aan kringel 4 in plasminogeen, en een herhaling van 'n kringel soortgelyk aan kringel 5 van plasminogeen. Lp(a) en plasminogeen verskil egter deurdat Lp(a) nie fibrinolitiese eienskappe het nie. Die ware funksie van Lp(a) is nog onbekend. Die metabolisme van Lp(a) is ook nog nie volledig opgeklaar nie, en veral die rol van die LDL-reseptor is besonder kontroversieël. Aangesien apo B-100 'n strukturele komponent is van Lp(a), en ook van LDL, wat reseptorherkenning sneller, is dit moontlik dat Lp(a)-metabolisme deur die LDL-reseptor bewerkstellig word. Dit lei ook tot die moontlikheid dat Lp(a)-konsentrasies in familieel hipercholesterolemiese (FH)-pasiënte verhoog behoort te wees. Lp(a) is 'n risikofaktor vir beroerte, koronêre hartvatsiekte (KHS), en miokardiale infaraksie (MI). In Suid-Afrika is KHS die grootste oorsaak van dood onder blankes en Asiërs, terwyl daar ook 'n besondere hoë insidensie van FH onder blanke Afrikaners voorkom. Min inligting is beskikbaar oor Lp(a)-konsentrasies in Afrikaners.

Die doel van hierdie studie was om Lp(a)-vlakke van blanke Afrikaner FH-pasiënte te beskryf. Lp(a)-vlakke van kontroleproefpersone, dieet-geïnduseerde hiperlipidemiese proefpersone, bevestigde- en vermoedelike-FH en diabetes mellitus (DM)-proefpersone is vergelyk. Daar is ook gepoog om vas te stel of daar spontane variasies in Lp(a) voorkom, en om die assosiasie tussen Lp(a) en ander risikofaktore vir KHS, byvoorbeeld hemostatiese faktore, by Afrikaners te ondersoek.

Drie honderd en veertig pasiënte wat die Lipiedkliniek, PU vir CHO, in die periode Januarie 1992 tot Mei 1993 besoek het, is volgens gedefinieerde kriteria in vyf groepe verdeel. Standaardmetodes is aangewend om elke proefpersoon se totale cholesterol (TC), lae digtheidslipoproteïencholesterol (LDL-c), hoë digtheidslipoproteïencholesterol (HDL-c), trigliseriede (TG), apolipoproteïen B (apo B) en apolipoproteïen A-1 (apo A-1) tydens basislyn te bepaal. Lp(a)-vlakke van serum is met 'n radio-immunologiese (RIA)-metode van Pharmacia bepaal. Die fibrinolitiese parameters bepaal, was fibrinogeen, weefselplasminogeenaktiveerder-antigeen (tPA-Ag), sowel as plasminogeenaktiveerderinhibeerder-aktiwiteit (PAI-akt). Sommige proefpersone se apo E-genotiep is ook bepaal, terwyl die LDL-reseptorgeenmutasie van FH-pasiënte ook vasgestel is. Variasies in Lp(a)-vlakke is vir proefpersone wat die kliniek twee of mer kere besoek het bereken. Statistiese verwerkings van die data is deur die Statistiese Konsultasiediens, PU vir CHO, met behulp van die SAS-pakket gedoen. Tukey se toets en 'n variansie-analise is gebruik om betekenisvolle verskille tussen groepe te meet. Pearson korrelasie-koëffisiënte van basislyn-Lp(a) met ander parameters is bereken.

Die resultate van die studie het getoon dat daar nie betekenisvolle verskille in gemiddelde Lp(a)-waardes tussen die vyf groepe, of tussen mans en vrouens was nie. In elke groep was daar mans en vrouens met waardes wat van kleiner as 16 E/L tot groter as 840 E/L (die reikwydte waartussen die metode akkuraat kon meet), gewissel het. Die tipiese nie-Gaussiese verspreiding van Lp(a)-konsentrasies (skeef na links) wat deur verskeie ander outeurs vir ander populasies gerapporteer is, het ook in hierdie populasie voorgekom. 'n Groot persentasie ($\pm 32\%$) proefpersone het verhoogde Lp(a)-konsentrasies vertoon. Dit dui daarop dat verhoogde Lp(a)-vlakke waarskynlik bydra tot die verhoogde risiko vir KHS by hierdie Afrikaners. Die resultate het verder aangetoon dat die betekenisvolle korrelasies wat tussen Lp(a) en LDL-c in die kontrole- en DM-groepe waargeneem is, nie by die hipercholesterolemiese pasiënte voorgekom het nie. Dit dui daarop dat 'n verhoging in LDL-c nie met 'n gelyktydige verhoging in Lp(a)-vlakke gepaard gaan nie. Die ondersoek

na die aangetasde en nie-aangetasde kinders met 'n ouer wat heterosigotiese FH het, het ook aangetoon dat Lp(a) nie noodwendig in FH-pasiënte verhoog is nie. Die resultate bevraagteken dus 'n oorheersende rol van die LDL-reseptor in die metabolisme van Lp(a). Die studie kon geen faktore identifiseer wat met die waargenome middelmatige en groot variasies in Lp(a)-vlakke, wat in onderskeidelik 14 % en 5 % van die proefpersone voorgekom het, korreleer nie. Die moontlikheid dat 'n spesifieke substans in dié proefpersone se serum 'n kruisreaksie met die teenliggame wat gebruik is om Lp(a) te meet, gehad het, behoort verder ondersoek te word. 'n Belangrike bevinding wat in hierdie studie gemaak is, is dat Lp(a) 'n positiewe korrelasie met plasmafibrinogeen in hiperlipidemiese Afrikaners getoon het. Dit dui daarop dat 'n gemeenskaplike faktor, moontlik geneties, vir 'n verhoging van beide hierdie risikofaktore verantwoordelik kan wees.

Die belangrikste gevolgtrekking wat uit hierdie studie gemaak kan word, is dat 'n substansiële persentasie hiperlipidemiese pasiënte wat die Lipiedkliniek van die PU vir CHO besoek, ook verhoogde Lp(a)- en fibrinogeenvlakke het. Hulle risiko vir KHS word dus verder verhoog. Dit beteken dat die behandelbare risikofaktore van hierdie pasiënte, soos verhoogde TC, LDL-c en TG, gekombineer met 'n lae HDL-c, aggressief met die geskikte medikasie, dieet en oefening behandel moet word.

Aanbevelings oor verdere navorsing wat uit hierdie studie gemaak kan word, is dat die apo(a)-polimorfismes by Afrikaner FH-pasiënte ondersoek moet word, dat die rol van die apo E-polimorfismes in die verspreiding van Lp(a) meer aandag moet geniet, en dat navorsing oor die behandelingswaarde van verhoogde Lp(a), LDL en fibrinogeen, 'n hoë prioriteit behoort te wees.

INHOUDSOPGAWE

HOOFSTUK 1		1
INLEIDING		1
HOOFSTUK 2		4
LITERATUUROORSIG		4
2.1	LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))	4
2.2.1	HISTORIESE AGTERGROND	4
2.2.2	DIE STRUKTUUR VAN LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))	4
2.2.3	DIE FUNKSIE(S) VAN LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))	7
2.2.4	NORMAALWAARDES EN FREKWENSIEVERSPREIDING VAN LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))	7
2.2.5	METABOLISME VAN LIPIEDE EN LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))	8
2.2.5.1	Lipiedmetabolisme	8
2.2.5.2	Lipoproteïen(a) (Lp(a))-metabolisme	11
2.2.5.3	Die rol van die LDL-reseptor in lipoproteïen(a) (Lp(a)) se metabolisme	13
2.2.6	LIPOPROTEÏEN(A) (Lp(a)) AS RISIKOFAKTOR VIR KORONÊRE HARTVATSIEKTE (KHS)	16
2.2.7	FAKTORE WAT LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))-KONSENTRASIES BEÏNVLOED	17
2.2.7.1	Genetiese faktore	17
2.2.7.2	Metabooliese siektes	21
	Diabetes mellitus	21
	Renale siektes	24
2.2.7.3	Medikasie	25
	Hipocholesterolemiese medikasie	25
	Nikotiensuur en neomisien	27
	Galsuursekwestrante	29
	Fibrate (Fenoksi-isobutiraat)	29
	Hidroksimetielglutariel koënsiem A reduktase inhibeerders (HMG koA RI of statiene)	30
	Probukol	32
	Visolie (Omega-3-vetsure)	32
	Immuno-onderdrukkende middels	33
	N-asetielsisteïen (NAC)	33

	Stanozolol	34
2.2.7.4	LDL-aferese	34
2.2.7.5	Ouderdom en lipoproteïen(a) (Lp(a))	34
2.2.7.6	Geslag	35
2.2.7.7	Hormoonbehandeling	36
2.2.7.8	Etnisiteit	38
2.2.7.9	Chirurgie	39
2.2.7.10	Swangerskap	40
2.2.7.11	Die effek van dieet op lipoproteïen(a) (Lp(a))	41
2.2.7.12	Die effek van massaverlies op lipoproteïen(a) (Lp(a))	42
2.2.7.13	Alkohol	43
2.2.7.14	Oefening	44
2.2.7.15	Apo E-polimorfisme	44
2.2.8	FAMILIËLE HIPERCHOLESTEROLEMIE (FH)	46
2.2.8.1	Inleiding	46
2.2.8.2	Tipes mutasies van die LDL-reseptorgeen	47
2.2.8.3	Insidensie van familiële hipercholesterolemie onder blankes in Suid-Afrika	49
2.2.8.4	Lipoproteïen(a) (Lp(a)) in die familiële hipercholesterolemiese pasiënt	50
2.2.9	DIE HEMOSTATIESE SISTEEM	52
2.2.9.1	Inleiding	52
2.2.9.2	Koagulasiesisteem	52
2.2.9.3	Fibrinolitiese sisteem	54
2.2.9.4	Die rol van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in die hemostatiese sisteem	54
	Kompetisie vir sellulêre verbindingsplekke	55
	Kompetisie vir plasminogeenaktivering en -generering	56
	Kompetisie vir fibrien en fibrinogeen	58
	Lipoproteïen(a) (Lp(a)) se rol in die ontstaan van aterosklerotiese plaak via skuimselforming	60
	Interaksies met weefselmatrikskomponente: Glikosaminoglikane (GAG) en proteoglikane (PG)	61
	Lipoproteïen(a) (Lp(a)) en fibronektien interaksies	62
2.2.9.5	SAMEVATTING	63
 HOOFSTUK 3		 64
METODES		64
3.1	INLEIDING	64
3.2	STUDIE-ONTWERP	64
3.2.1	INLEIDING	64
3.3.2	PROEFPERSONE	64

3.3.3	LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))-VARIASIES	69
3.3.4	OPNAME VAN PROEFPERSONE IN DIE KLINIEK	70
3.3.5	DIEETVOORSKRIFTE	71
3.6	VERKRYGING VAN BLOEDMONSTERS	72
3.7	BEREIDING VAN PLASMA	72
3.8	BEREIDING VAN SERUM	72
3.9	STATISTIESE VERWERKINGS	72
3.10	ANALISES	73
3.10.1	SERUMLIPIEDE	73
3.10.1.1	LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))	73
3.10.1.2	TOTALE CHOLESTEROL (TC)	74
3.10.1.3	TRIGLISERIEDE (TG)	75
3.10.1.4	LAE DIGTHEIDSLIPOPROTEÏENCHOLESTEROL (LDL-c)	75
3.10.1.5	HOë DIGTHEIDSLIPOPROTEÏENCHOLESTEROL (HDL-c)	75
3.10.1.6	APOLIPOPROTEÏEN A-1 (Apo A-1) EN B (Apo B)	76
3.10.2	SERUMPROTEÏENE	76
3.10.2.1	TOTALE PROTEÏEN (TP)	76
3.10.2.2	ALBUMIEN	76
3.10.3	HEMOSTATIESE VERANDERLIKES	77
3.10.3.1	PLASMAFIBRINOGEEN	77
3.10.3.1.1	ALGEMEEN	77
3.10.3.1.2	ONTVRIESING	77
3.10.3.1.3	PROSEDURE	77
3.10.3.2	WEEFSELPLASMINOGEENAKTIVEERDER-ANTIGEEN (tPA-Ag)	78
3.10.3.3	PLASMINOGEENAKTIVEERDERINHIBEERDER-AKTIWITEIT (PAI-akt)	78
3.10.4	HEMATOLOGIESE VERANDERLIKES	79
3.10.4.1	HEMOGLOBIEN	79
3.10.4.2	HEMATOKRIT	79
3.10.5	KOOLHIDRAATMETABOLISME	79
3.10.5.1	GEGLIKOSILEERDE HEMOGLOBIEN (HbA1)	79
3.10.5.2	FRUKTOSAMIEN (FA)	80
3.10.5.3	SERUMGLUKOSE	80
3.10.5.4	VENEUSE GLUKOSE	80
3.10.6	LDL-RESEPTORGEENMUTASIE Familiële hipercholesterolemie (FH)	81
3.10.7	APO E-GENOTIPERING	82

HOOFSTUK 4		83
RESULTATE		83
4.1	INLEIDING	83
4.2	BASISLYNKARAKTERISTIEKE EN -MEDIKASIE VAN PROEFGROEPE	83
4.3	SERUMLIPIEDE	85
4.3.1	LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))	85
4.3.2	TOTALE CHOLESTEROL (TC)	89
4.3.3	LAE DIGTHEIDSLIPOPROTEÏENCHOLESTEROL (LDL-c)	91
4.3.4	HOË DIGTHEIDSLIPOPROTEÏENCHOLESTEROL (HDL-c)	93
4.3.5	PERSENTASIE HOË DIGTHEIDSLIPOPROTEÏENCHOLESTEROL (% HDL-c)	94
4.3.6	TRIGLISIERIEDE (TG)	95
4.3.7	APOLIPOPROTEÏEN A-1 (APO A-1)	96
4.3.8	APOLIPOPROTEÏEN B (APO B)	97
4.4	SERUMPROTEÏENE	98
4.4.1	TOTALE PROTEÏEN (TP)	98
4.4.2	ALBUMIEN	99
4.5	HEMOSTATIESE VERANDERLIKES	99
4.5.1	PLASMAFIBRINOGEEN	99
4.5.2	WEEFSELPLASMINOGEENAKTIVEERDER-ANTIGEEN (tPA-Ag)	102
4.5.3	PLASMINOGEENAKTIVEERDERINHIBEERDER-AKTIWITEIT (PAI-akt)	102
4.6	HEMATOLOGIESE VERANDERLIKES	103
4.6.1	HEMOGLOBIEN	103
4.6.2	HEMATOKRIT	104
4.7	KOOLHIDRAATMETABOLISME	104
4.7.1	SERUMGLUKOSE	104
4.7.2	GEGLIKOSILEERDE HEMOGLOBIEN (HbA1)	105
4.8	ANTROPOMETRIESE VERANDERLIKES	106
4.8.1	LIGGAAMSMASSA-INDEKS (LMI)	106
4.9	BLOEDDRUK	107
4.9.1	SISTOLIESE BLOEDDRUK (SBD)	107
4.9.2	DIASTOLIESE BLOEDDRUK (DBD)	107
4.10	VARIASIE IN LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))	108
4.10.1	INLEIDING	108
4.10.2	SERUMLIPIEDE	108
4.10.3	HEMOSTATIESE VERANDERLIKES	110
4.10.4	SERUMPROTEÏENE	112
4.10.5	KOOLHIDRAATMETABOLISME	112

4.10.6	HEMATOLOGIESE VERANDERLIKES	113
4.10.7	ANTROPOMETRIESE VERANDERLIKES	114
4.10.8	BLOEDDRUK	114
4.11	APO E-GENOTIPERING	115
4.12	KORRELASIES	116
4.12.1	BETEKENISVOLLE KORRELASIES VAN LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))	116
4.12.2	BETEKENISVOLLE KORRELASIES VAN FIBRINOGEEN	120
4.12.3	BETEKENISVOLLE KORRELASIES VIR KORONêRE RISIKOFAKTORE	120
4.13	LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))-VERSPREIDINGSPATRONE	122
4.14	LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))-KONSENTRASIES VAN BLANKE AFRIKAANSPREKENDE FAMILIêLE HIPERCHOLESTEROLEMIESE GESINNE IN POTCHEFSTROOM	129
 HOOFSTUK 5		 136
BESPREKING		136
5.1	INLEIDING	
5.2	LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))-VLAKKE, VERSPREIDING, VARIASIES EN -KORRELASIES	137
5.2.1	DIE EFFEK VAN HIPERLIPIDEMIE OP LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a)) -VLAKKE	137
5.2.2	DIE EFFEK VAN DIABETES MELLITUS OP LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a)) -VLAKKE	138
5.2.3	DIE EFFEK VAN GESLAG OP LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))-VLAKKE	139
5.2.4	DIE EFFEK VAN APO E-GENOTIPE OP LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))	139
5.2.5	DIE EFFEK VAN HEMOSTATIESE VERANDERLIKES OP LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))	139
5.3	LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a)) AS RISIKOFAKTOR VIR KORONêRE HARTVATSIEKTE (KHS)	140
5.4	VARIASIES IN LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))	141
5.5	LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))-KONSENTRASIES VAN AFRIKAANSSPREKENDE FAMILIêLE HIPERCHOLESTEROLEMIESE BLANKES IN POTCHEFSTROOM	143

HOOFSTUK 6	145	
GEVOLGTREKKING EN AANBEVELINGS	145	
6.1	GEVOLGTREKKING	145
6.2	AANBEVELINGS	146
LYS VAN FIGURE	147	
LYS VAN TABELLE	149	
LYS VAN BYLAE	151	
AFKORTINGS	152	
BEDANKINGS	156	
KONGRESSE	157	
BIBLIOGRAFIE	158	
BYLAE	189	

HOOFSTUK 1

INLEIDING

Wyndham rapporteer in 1981 dat koronêre hartvatsiekte (KHS) die grootste oorsaak van dood in Suid-Afrika is. Dit is deel van 'n tipiese Westerse mortaliteitspatroon. Hierdie stelling word bevestig deur Balfe *et al.* (1988), wat noem dat Suid-Afrikaanse Indiërs van die hoogste KHS-mortaliteitsyfers in die wêreld het, terwyl blankes self ook 'n hoë KHS-mortaliteit toon.

Die ouderdom-aangepaste mortaliteitstempo per elke 100 000 van die verskillende Suid-Afrikaanse bevolkingsgroepe is in 1981 deur Wyndham bereken om sodoende die hoofoorsaak van mortaliteit in Suid-Afrika vir die jaar 1970 vas te stel. Hy het bereken dat 45 % van alle sterftes onder blankes die gevolg was van sirkulatoriese versteurings (Mortaliteitstempo (MT) 259,1/100 000). Die gerapporteerde MT vir KHS was 167,5/100 000, en vir serebrovaskulêre siekte 41,2/100 000. Wyndham (1981) noem dat KHS dus verantwoordelik was vir 28 % van alle blanke sterftes. Die Indiërbevolking het 'n soortgelyke mortaliteitspatroon, met die MT as gevolg van sirkulatoriese versteurings 405,7/100 000 (46 % van alle sterftes), KHS 184,8/100 000 en serebrovaskulêre siektes 110,2/100 000 (Wyndham, 1981).

Sirkulatoriese versteurings het 'n MT van 396,2/100 000 (34 % van alle sterftes) in Kleurlinge veroorsaak, terwyl die MT as gevolg van serebrovaskulêre siektes 120,4/100 000 was. KHS was verantwoordelik vir 93,5/100 000 sterftes, met hipertensie en aanverwante komplikasies verantwoordelik vir 44,3/100 000 sterftes. Swart Suid-Afrikaners se mortaliteitspatroon vertoon as volg: MT as gevolg van sirkulatoriese versteurings 201,9/100 000 (21 % van alle sterftes); as gevolg van serebrovaskulêre siektes 70,8/100 000, hipertensie en aanverwante komplikasies 33,9/100 000. Die swart bevolking het die laagste mortaliteit as gevolg van KHS vertoon, naamlik 11,9/100 000 (Wyndham, 1981). Dit is dus duidelik dat KHS, veral in blankes, Indiërs en Kleurlinge in Suid-Afrika, 'n wesentlike probleem is. Alhoewel mortaliteit as gevolg van KHS onder hierdie bevolkingsgroepe, soos in ander Westerse lande, oor die afgelope dekade afgeneem het (Bourne *et al.*, 1987; Steinberg *et al.*, 1988), is die voorkoms van KHS nog steeds ontstellend hoog.

Lipoproteïen(a) (Lp(a)) is 'n unieke lipoproteïen wat die eerste keer in 1963 deur Berg beskryf is (Berg, 1963). Dié besondere lipoproteïen word saamgestel uit twee komponente, naamlik 'n glikoproteïen, en 'n lipiedvrye komponent (Armstrong *et al.*, 1985). Dié unieke glikoproteïen apo(a) (Ehnholm *et al.*, 1972), word deur 'n disulfiedbrug met apolipoproteïen B-100 (apo B-100) verbind (Utermann & Weber, 1983). Die lipoproteïen vertoon strukturele ooreenkomste met lae digtheidslipoproteïencholesterol (LDL-c) en plasminogeen (McLean *et al.*, 1987). Hierdie waargenome homologie verskaf 'n moontlike verbintenis via Lp(a) tussen aterosklerose (LDL-c) en trombose (plasminogeen) (Brown & Goldstein, 1987). Die

fisiologiese funksie van Lp(a) is nog onbekend (Krempler *et al.*, 1978), en geen metaboliese siektes is gerapporteer by individue waar die lipoproteïen afwesig is nie (Hoefler *et al.*, 1988).

Die metabolisme van Lp(a) is nog nie volledig opgeklaar nie, en kontroversie omring die rol van die LDL-reseptor in Lp(a)-funksie of metabolisme. Aangesien Lp(a) ook apo B-100 bevat, wat een van die hoofligande vir binding aan die LDL-reseptor is, kan dit voorspel word dat Lp(a) aan die reseptor sal bind, en so vanuit die plasma verwyder sal word (Utermann, 1989).

Lp(a) word beskou as 'n onafhanklike risikofaktor vir KHS (Zenker *et al.*, 1986) en vir miokardiale infarksie (MI) (Hoefler *et al.*, 1988; Kostner *et al.*, 1981; Rhoads *et al.*, 1986; Sandkamp *et al.*, 1990). Volgens Kostner *et al.* (1981) veroorsaak verhoogde Lp(a)-konsentrasies, wanneer 'n afsnypunt van 30 mg/dL gebruik word, 'n relatiewe risiko van 1.75 vir pasiënte om MI te ontwikkel.

Lp(a) word ook beskou as risikofaktor vir beroerte (Jürgens & Költringer, 1987; Zenker *et al.*, 1986). Költringer & Jürgens (1985) rapporteer dat Lp(a) 'n betekenisvolle aanduiding is vir die ontstaan en progressie van aterosklerotiese plaak in servikale aterosklerose. 'n Betekenisvolle assosiasie is deur Murai *et al.* (1986) tussen hoë plasma Lp(a)-konsentrasies, KHS en serebrale infarksie onderskeidelik gerapporteer.

Teenstellend met bogenoemde outeurs meen Jauhiainen *et al.* (1991a) egter dat Lp(a) nie 'n beduidende risikomerker vir KHS was tydens die "Helsinki Heart Study" nie. März *et al.* (1991) noem verder dat, alhoewel Lp(a) 'n onafhanklike risikofaktor vir vroeë aterosklerose is, daar nie 'n klinies relevante assosiasie tussen apo(a)-konsentrasies en die risiko vir veneuse trombose gevind kon word nie. Verdere epidemiologiese ondersoeke na die belangrikheid en waarde van Lp(a) as koronêre hartvatsiekte-voorspeller in verskillende bevolkings word dus nog benodig.

Lp(a)-konsentrasies word geneties in individue bepaal (Mbewu & Durrington, 1990). Dit regverdig die aanname dat 'n persoon deurgaans 'n konstante Lp(a)-konsentrasie sal vertoon. Berg (1991) rapporteer dat Lp(a)-konsentrasies vir verskeie jare merkwaardig stabiel bly. Variasies kom egter in sommige individue voor. Dit het aanleiding gegee tot die idee van die bestaan van 'n meer labiele vorm van Lp(a).

Familiële hipercholesterolemie (FH) is 'n toestand wat gekenmerk word deur verhoogde totale cholesterol- (TC), LDL-c en apo B-100-konsentrasies. Die molekulêre basis van hierdie siekte is die defektiewe funksionering van die sellulêre reseptor vir LDL-c wat apo B-100 herken (Ghiselli *et al.*, 1992; Goldstein & Brown, 1987). Widhalm & Genser (1988) rapporteer dat Lp(a) in FH-pasiënte kan help om die risiko vir KHS te evalueer, aangesien pasiënte met FH hoër Lp(a)-konsentrasies vertoon.

In Suid-Afrika het verskeie outeurs (Henderson *et al.*, 1987; Jenkins *et al.*, 1980; Jooste *et al.*, 1986; Seftel *et al.*, 1980) 'n besondere hoë insidensie van FH onder Afrikaanssprekende

blankes gerapporteer. Daar is min inligting beskikbaar oor die Lp(a)-vlakke van hierdie populasiegroep, en of Lp(a) die risiko vir KHS in hierdie pasiënte verder verhoog, as daar aanvaar word dat Lp(a) wél 'n onafhanklike risikofaktor vir KHS is.

DOEL VAN DIE STUDIE

Die doel van hierdie studie kan soos volg saamgevat word:

- i) om Lp(a)-vlakke van Afrikaanssprekende blanke FH-pasiënte te beskryf en te vergelyk met normolipidemiese, dieet-geïnduseerde hiperlipidemiese en diabetiese proefpersone in die Lipiedkliniek van die PU vir CHO,
- ii) om vas te stel of daar spontane variasies in Lp(a) in hierdie populasie voorkom,
- iii) om ondersoek in te stel na die verwantskap tussen ander risikofaktore vir KHS, insluitende veranderlikes van die hemostatiese sisteem, en Lp(a)-konsentrasies in die kliniepopulasie,
- iv) om vas te stel of hemostatiese veranderlikes die risiko vir KHS in die kliniepopulasie verder verhoog.

STRUKTUUR VAN DIE VERHANDELING

Die struktuur van die verhandeling is soos volg. Hoofstuk 2 word gewy aan 'n volledige literatuuroorsig, waar alle faktore wat moontlik 'n rol in Lp(a)-metabolisme en serumvlakke kan uitoefen bespreek word. Moontlike hipoteses ter verduideliking van Lp(a) se rol in die fibrinolitiese sisteem word ook bespreek. Hoofstuk 3 omskryf die studie-ontwerp, in- en uitsluitingskriteria vir proefpersone en metodes wat aangewend is in die bepaling van die gemete parameters. Die resultate word in die vorm van tabelle en figure in hoofstuk 4 uiteengesit. 'n Bespreking van die resultate volg in hoofstuk 5. Hoofstuk 6 word gewy aan die gevolgtrekking en aanbevelings wat uit die resultate voortspruit.

HOOFSTUK 2

LITERATUUROORSIG

2.1 LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))

2.2.1 HISTORIESE AGTERGROND

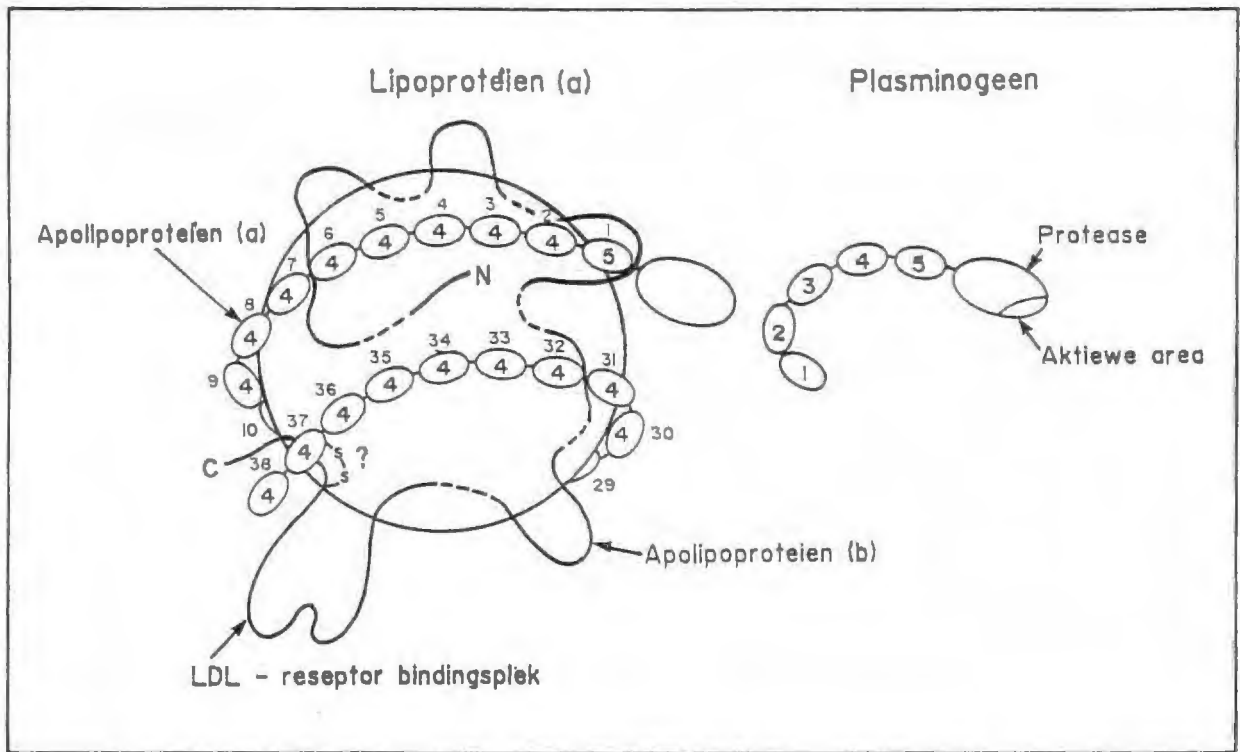
Lipoproteïen(a) (Lp(a)) is die eerste keer in 1963 deur Berg (Berg, 1963) beskryf. Konyne is met verskillende monsters menslike lae digtheidslipoproteïencholesterol (LDL-c) geïmmuniseer. Deur die kombinerings- en absorpsieprosedures is 'n onbekende antiserum geïdentifiseer. Die genetiese variasie wat in LDL-c opgespoor is, is toegeskryf aan dié faktor. Aangesien die sisteem verskille getoon het met alle ander bekende sisteme verwant aan menslike β -lipoproteïensisteme (LDL-c), is 'n nuwe benaming daaraan toegeken, naamlik Lp(a). Berg (1963) bevind ook dat die antigeen slegs by sekere individue voorkom, en daarom waarskynlik aan genetiese eienskappe toegeskryf kan word (Berg, 1963). Met die demonstrasie dat Lp(a)-vlakke verhoog is in pasiënte met koronêre hartvatsiekte in 1991 (Genest *et al.*, 1991) het navorsing oor die molekule se funksie en faktore wat serumvlakke beïnvloed aansienlik uitgebrei.

2.2.2 DIE STRUKTUUR VAN LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))

Die struktuur van Lp(a) word in figuur 2.1 geïllustreer. Serum Lp(a) is 'n cholesterolryke lipoproteïen wat strukturele ooreenkomste met LDL-c en plasminogeen vertoon. Hierdie ooreenkomste verskaf moontlik 'n verbintenis tussen die lipiedkomponent van aterosklerose en die stollingskomponent van trombose (Brown & Goldstein, 1987). Lp(a) is saamgestel uit twee dele, naamlik 'n lipoproteïenpartikel en 'n lipiedvrye proteïen.

Die lipoproteïen is bykans identies aan LDL-c, en deel verskeie fisies-chemiese eienskappe daarmee. So vertoon die partikel byvoorbeeld β -mobiliteit met agarose gel-elektroforese, en 'n soortgelyke molekulêre massa as LDL-c. Dit bind vermoedelik aan die LDL-reseptor, internaliseer en word afgebreek met 'n soortgelyke effektiwiteit as LDL-c (Armstrong *et al.*, 1985). Die hoeveelheid koolhidrate (CHO) in Lp(a) is egter baie hoër as in LDL-c (260 teenoor 100 $\mu\text{g}/\text{mg}$ proteïen). Lp(a) het ook 'n sialiensuur-inhoud wat ongeveer ses keer hoër is as dié in LDLc, drie keer meer heksosamien, en twee keer meer heksose. Die hoof-heksosamiene in Lp(a) is N-asetielglukosamien en N-asetielgalaktosamien (Ehnholm *et al.*, 1972). Lp(a) en LDL-c het beide 'n sferiese elektronmikroskopiese vorm (Simons *et al.*,

1970). Lp(a) het 'n deursnit van 250 Å en 'n digtheid van 1.05- 1.1 g/mL (Rath *et al.*, 1989; Utermann *et al.*, 1987).



FIGUUR 2.1 'n Voorstelling van die struktuur van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in vergelyking met die struktuur van plasminogeen. Die genommerde areas is kringels. Aangepas uit: Mbewu & Durrington, 1990.

Die tweede gedeelte van Lp(a) is die glikoproteïen, apo(a) (Ehnholm *et al.*, 1972), wat deur middel van 'n sisteïendisulfiedbrug aan apo B-100 verbind is (Gaubatz *et al.*, 1983; Utermann & Weber, 1983). Die teenwoordigheid van apo B100 in Lp(a) verklaar die waargenome kruisreaktiwiteit met LDLc, terwyl apo(a) vir die spesifieke immunochemiese eienskappe verantwoordelik is (Utermann *et al.*, 1987). Apo(a) bevat vyf verskillende suikers, naamlik mannose, galaktose, galaktosamien, glukosamien en sialiensuur. Apo(a) het 'n hoë intrinsieke viskositeit ($28.3 \text{ cm}^3/\text{g}$), terwyl dié van Lp(a) slegs $7.23 \text{ cm}^3/\text{g}$ is. Apo(a) het 'n merkbaar verskillende aminosuur(AA)-samestelling as ander proteïene (Fless *et al.*, 1986). Apo(a) se molekulêre massa wissel tussen 400-800 kilodalton (kDa), terwyl verskeie groottes isoforme reeds met behulp van SDS-poli-akrielamied gel-elektroforese (SDS-PAGE), gekombineer met Westerse immunoblot, geïdentifiseer is (Utermann *et al.*, 1987).

Apo(a) c-deoksiribonukleïensuur (DNA) aminoterminaalvolgordes is bepaal, waartydens 'n homologie met plasminogeen ontdek is (Figuur 2.1)(McClean *et al.*, 1987). Plasminogeen is 'n serien-protease voorloper waarvan die aktiewe vorm, plasmien, fibrien splyt en bloedklonte afbreek (Scanu *et al.*, 1991). Dié proteïen is saamgestel uit 791 aminosure, met vyf sisteïenverrykte volgordes van 80 - 114 aminosure elk. Hierdie strukture staan bekend as

kringels (Brown & Goldstein, 1987), en is vernoem na die vetbelaaide aterogeniese Deense pasteitjie met 'n soortgelyke struktuur (Anoniem, 1991b). Kringels is ook geïdentifiseer in ander proteïene wat in die fibrinolitiese en bloedkoaguleringsstelsel betrokke is (Albers *et al.*, 1990), insluitende protrombien (PT), weefselplasminogeenaktiveerder (tPA), urokinase (UK), faktor XII en fibronektien (Utermann, 1989). Die strukturele ooreenkomste van die kringels in Lp(a) en plasminogeen het gelei tot die ontstaan van die hipotese dat Lp(a) 'n fisiologiese en/of patofisiologiese rol kan speel in die stollingsstelsel (Anoniem, 1991b).

Apo(a) c-DNA bevat 37 kopieë (Scanu *et al.*, 1991; Tomlinson *et al.*, 1989) van 'n kringel wat 61-75 % homologie deel met kringel 4 van plasminogeen (Rouy *et al.*, 1992). 'n Addisionele sistein is teenwoordig in kringel 36, wat waarskynlik die plek is waar die kovalente disulfiedbinding met apo B-100 plaasvind (Loscalzo, 1990, Figuur 2.1). 'n Enkele kopie van plasminogeen kringel 5, en 'n protease domein wat 94 % homologie vertoon met die korresponderende domein in plasminogeen is opgemerk (Rouy *et al.*, 1992). Die 5 kringels in plasminogeen deel 50 % volgorde-identiteit met mekaar (Scanu *et al.*, 1991), terwyl die intrageen homologie binne apo(a) uitstekend is. Die hoeveelheid identiese herhalings word gebaseer op die boodskapper-ribonukleïensuur (m-RNA) grootte, en is waarskynlik 24 ± 2 . 'n Moontlike oorsaak vir die bestaan van verskillende grootte-isoforme in Lp(a) lê in die individuele variasie in die hoeveelheid kringel 4-herhalings opgesluit (Koschinsky *et al.*, 1990; Mclean *et al.*, 1987).

Verskeie ongetransleerde en koderingsafdelings van die menslike apo(a)-geen toon ± 78 -100 % ooreenkoms met plasminogeen. So is plasminogeen m-RNA ± 2.9 kilobasisse (kb) lank, kodeer 19 residue pre-peptiede en is 'n proteïen met 'n molekulêre massa van 92 000. Apo(a) m-RNA kodeer vir 'n proteïen met 4 529 aminosure met 19 residue, wat gesamentlik 'n molekulêre massa van 500 000 het (Mclean *et al.*, 1987). Die strukturele geen vir Lp(a)-glikoproteïen (apo(a)) en die geen vir plasminogeen is beide geleë op die lang arm van chromosoom 6 (Weitkamp *et al.*, 1988) met apo(a) spesifiek op 6q 22-24 (Frank *et al.*, 1988). Dit bied 'n moontlike verklaring vir die nabye homologie tussen plasminogeen en Lp(a)-glikoproteïen (Lindahl *et al.*, 1989).

Apo(a) vertoon egter, ten spyte van die strukturele verwantskappe met plasminogeen, 'n onvermoë tot proteolitiese aktiwiteit (aktivering deur tPA, streptokinase (SK) of UK lei nie na proteolise nie). Die rede hiervoor is soos volg: in plasminogeen is arg-560 die spesifieke kliewingsplek van tPA en UPA (urokinase plasminogeenaktiveerder) om plasmin te lewer (Lys-Cys-Pro-Gly-Arg-Val-Val-Gly-Gly). Die analoë residu in apo(a) is egter serien (Lys-Cys-Pro-Gly-Ser-Ile-Val-Gly-Gly). Apo(a) bevat dus 'n onaktiewe protease domein, wat proteolitiese aktiwiteit verhoed (Eaton *et al.*, 1987).

Ehnholm *et al.* (1972) het tydens elektroforese 'n vinnige band wat met albumien ooreenstem opgemerk. Dié komponent vertoon verder soos albumien in dubbel-diffusie en absorpsie-elusie eksperimente met anti-albumienpolimere. Dié fraksie is ook gevind in die infranant na sentrifugering van die geassosieerde Lp(a) met 'n digtheid van ongeveer 1.21 g/cm^3 . In gelfiltrering, akrielamied gel-elektroforese en ultrasentrifugering tree die ongedissosieerde

Lp(a) as homogene molekule op. Albumien is daarom, volgens Ehnholm *et al.* (1972) skynbaar 'n deel van die lipoproteïenkompleks, en nie 'n onsuiverheid nie. In teenstelling hiermee stel Gaubatz *et al.* (1987) dit egter dat die enigste proteïene in Lp(a) apo(a) en apo B-100 is. Kontroversie bestaan dus in die literatuur betreffende die teenwoordigheid van albumien as strukturele komponent. Volgens Walton *et al.* (1974) is dit moeilik om 'n onderskeiding te maak tussen die moontlikheid dat albumien deel vorm van die Lp(a)-molekule, en of dit net 'n kontaminant is as gevolg van die bepalingmetode. 'n Diskrepansie tussen verskillende metodes van suiwering bied ook 'n moontlike verklaring vir verskillende bevindings deur verskeie navorsers (Utermann & Weber, 1983).

2.2.3 DIE FUNKSIE(S) VAN LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))

Baie min inligting betreffende die funksies van Lp(a) is bekend (Eaton *et al.*, 1987; Genest *et al.*, 1991; Grinstead & Ellefson, 1988; Krempler *et al.*, 1978; Mclean *et al.*, 1987; Tomlinson *et al.*, 1989). Volgens Hoefler *et al.* (1988) en Zechner *et al.* (1986) bestaan daar geen aanduidings dat individue met 'n lae konsentrasie Lp(a), of selfs sonder enige Lp(a), aan 'n metaboliese siekte ly as gevolg daarvan nie. Lp(a) het moontlik 'n rol om te vervul tydens koagulering deurdat dit bloedklonte stabiliseer. Daar is 'n hipotese dat dié partikel cholesterol aflewer op plekke in venes en arteries waar skade aangerig is of beserings opgedoen is (Mbewu & Durrington, 1990). Hierdie hipotese word ondersteun en verder uitgebrei deur Brown & Goldstein (1987). Lp(a) is, volgens hierdie twee navorsers, 'n draersistiem vir LDL-c ná weefselbeskadiging. 'n Verbinding met fibrien vind plaas, en LDL-c word oorgedra na prolifererende fibroblaste. Lp(a) bind aan apo B-100, en verhoed so binding van LDL-c aan die LDL (apo B/E)-reseptor (Scanu, 1988). Die moontlikheid bestaan dat Lp(a) nie funksioneel net beperk word tot 'n suiwer pro-aterosklerotiese rol nie. Maeda *et al.* (1989a) rapporteer byvoorbeeld omstandighede waar Lp(a) optree as 'n akute fase proteïen.

2.2.4 NORMAALWAARDES EN FREKWENSIEVERSPREIDING VAN LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))

Plasma Lp(a)-konsentrasies varieer vanaf bykans onopspoorbare vlakke tot ongeveer 80 mg/dL in terme van proteïen (Scanu & Fless, 1990). Volgens Scott (1989a) lewer 'n Lp(a) plasmakonsentrasie van 30 mg/dL 'n 20 % verlaging in sellulêre plasminogeenbinding. Endoteelsfibrinolise word onderdruk, wat aanleiding gee tot die ontstaan van 'n pro-koagulatoriese toestand. Die aanbevole afsnypunt vir risikobepaling van 30 mg/dL word deur verskeie navorsers aangegee (Sattler *et al.*, 1991; Scanu *et al.*, 1991; Scanu & Fless, 1990; Scott, 1991). Die afsnypunt is gelykstaande aan ongeveer 'n tiende van die aanbevole boonste limiet vir LDL-c (Grinstead, 1990). Indien 'n individu 'n verhoogde serum- of plasmakonsentrasie-Lp(a) vertoon, verhoog dit die koronêre risiko twee- tot vyfvoudig (Brown & Goldstein, 1987; Grinstead, 1990). Vir individue met 'n Lp(a)-konsentrasie hoër as

50 mg/dL, en 'n konstant verhoogde LDL-c, kan die relatiewe risiko vir KHS tot sesvoudig verhoog (Armstrong *et al.*, 1986; Utermann, 1989). Verhoogde vlakke Lp(a) word deur ongeveer 20 % van 'n bevolking vertoon (Brown & Goldstein, 1987). Volgens Morris (1990) vertoon vlakke onder 20 mg/dL geen patogenisiteit nie, terwyl vlakke bo 30 mg/dL hoogs aterogenies is. Die bepalende faktor vir Lp(a)-konsentrasies wat deur 'n individu vertoon word, is die tempo van sintese, eerder as 'n defektiewe katabolisme (Krempler *et al.*, 1980).

Die frekwensieverspreiding van Lp(a) in Kaukasiërs (blankes) is skeef na die linkerkant (Armstrong *et al.*, 1986; Dahlen *et al.*, 1986; Jiao *et al.*, 1992; Sorrentino *et al.*, 1992; Walton *et al.*, 1974; Wiklund *et al.*, 1990) met die grootste frekwensie geleë by die laer konsentrasies (Guyton *et al.*, 1985; Rader & Brewer, 1992). Die verspreiding is dus nie normaal nie (Gaubatz *et al.*, 1990). Die verspreidingshistogramme van Lp(a) toon 'n skynbare drumpel by die sewentigste persentiel, wat 'n waarde ekwivalent aan 30 mg/dL is. 'n Besliste grens is by die tagtigste persentiel (Lp(a) = 39 mg/dL) opgemerk. Volgens Rader & Brewer (1992) het meer as twee derdes van die getoetsde bevolking konsentrasies kleiner as 0.2 g/L (20 mg/dL), terwyl ander individue vlakke van 1 g/L (100 mg/dL) of meer vertoon. In teenstelling hiermee meen Dahlen *et al.* (1986) dat bykans onopspoorbare vlakke (± 5 mg/dL) in ongeveer 37 % blanke individue gevind is. Vyf-en-veertig tot vyftig persent blanke individue vertoon konsentrasies laer as die drumpelwaarde, terwyl 15-20 % vlakke bokant 30 mg/dL vertoon (Grinstead, 1990). Swartes vertoon, in teenstelling met blankes, 'n klokvormige verspreiding (Guyton *et al.*, 1985). 'n Kortlikse bespreking rondom etnisiteit en Lp(a) volg in afdeling 2.2.7.8.

2.2.5 METABOLISME VAN LIPIEDE EN LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))

2.2.5.1 Lipiedmetabolisme

As agtergrond vir die bespreking van die Lp(a)-metabolisme word die sirkulatoriese vervoer en metabolisme van lipiede hieronder kortliks bespreek. Daar word onderskeid getref tussen vyf hoofklasse lipoproteïene wat cholesterol, trigliseriede en fosfolipiede in die bloed vervoer. Dit sluit in chilomikrone, baie lae digtheidslipoproteïencholesterol (VLDL-c), intermedieë digtheidslipoproteïencholesterol (IDL-c), lae digtheidslipoproteïencholesterol (LDL-c) en hoë digtheidslipoproteïencholesterol (HDL-c). HDL-c word verder opgedeel in HDL₂ en HDL₃, en LDL-c in groot en klein partikels. Lipoproteïene word deurgaans geklassifiseer op grond van hulle chemiese en fisiese eienskappe (Tabel 2.1) (opgesom deur Kris-Etherton *et al.*, 1988).

Lipoproteïene besit 'n hidrofobe kern wat saamgestel word uit nie-polêre lipiede (byvoorbeeld trigliseriede (TG) en cholesterolesters (CE)), wat omhul is met surfaktante (byvoorbeeld fosfolipiede (PL) en onveresterde of vrye cholesterol) en proteïene, waarna verwys word as

apolipoproteïene. Drie lipoproteïen-metaboliese sisteme is geïdentifiseer wat die eksogene lipiedtransport, endogene lipiedtransport en omgekeerde cholesteroltransport insluit (opgesom deur Kris-Etherton *et al.*, 1988).

TABEL 2.1 KARAKTERISTIEKE EN FUNKSIES VAN DIE ONDERSKEIE LIPOPROTEÏENE

KARAKTERISTIEK	CHILOMIKRONE	VLDL-c	IDL-c	LDL-c	HDL-c
Digtheid, g/mL	< 0.95	0.95-1.006	1.006-1.019	1.019-1.063	1.063-1.210
Mobiliteit	oorsprong	pre-beta	pre-beta tot beta	beta	alpha
Oorsprong	svk	lewer en svk	*	*	*
Fisiologiese rol	vervoer: TG	vervoer: endogene TG	LDL-voorloper	vervoer: Chol	omgekeerde chol.weg
Aterogenisiteit	0	+	+++	++++	negatief
Samestelling, %					
triglisieriede	90	60	40	10	5
cholesterol	5	12	30	50	20
fosfolipiede	3	18	20	15	25
proteïene	2	10	10	25	50
apolipoproteïene	A-1 A-IV B-48 C1 C1 C111	B-100 C1 C11 C111 E	B-100 E	B-100	A-1 A-11

Aangepas uit: Kris-Etherton *et al.*, 1988

* in sirkulasie, sekondêr aan katabolisme van ander lipoproteïene

svk = spysverteringskanaal

VLDL-c = baie lae digtheidslipoproteïencholesterol

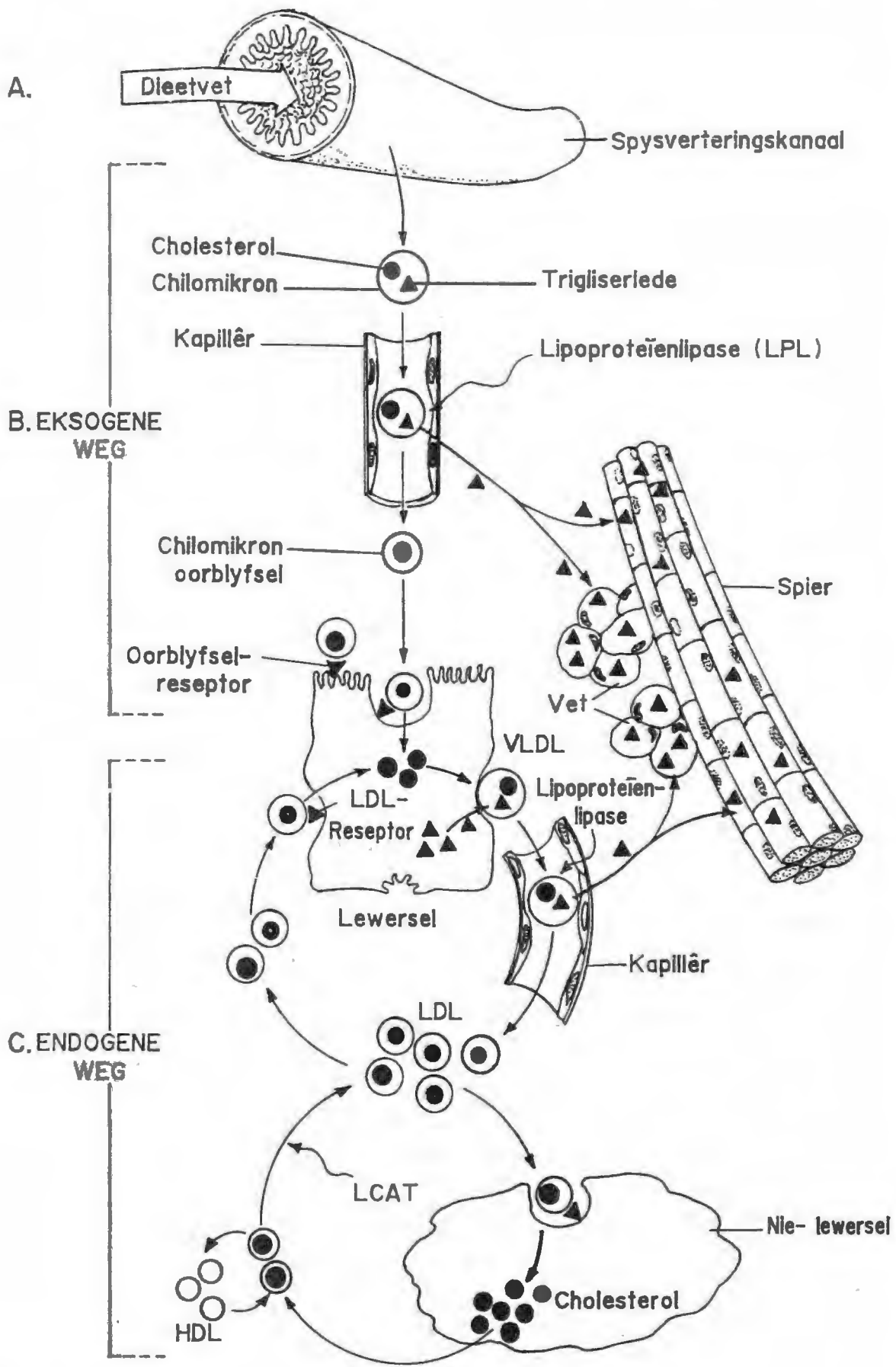
LDL-c = lae digtheidslipoproteïencholesterol

IDL-c = intermediêre digtheidslipoproteïencholesterol

HDL-c = hoë digtheidslipoproteïencholesterol

CHOL = cholesterol

Die triglisieriede word in die intestinum verpak in die vorm van chilomikrone. Nassente chilomikrone bevat apolipoproteïen B-48, A-I en A-IV. Chilomikrone verkry apo C en apo E in die bloed vanaf HDL. Apo C-II is 'n vereiste ko-faktor vir die werking van lipoproteïenlipase (LPL). Die funksie van LPL is die hidrolise van chilomikrontriglisieriede. Tydens uitputting van die triglisieriedkern van chilomikrone word van die betrokke oppervlakmateriaal oorgedra aan HDL-c. So word apo E oorgedra vanaf HDL-c na chilomikron-oorblyfsels, en dan effektief verwyder deur die hepatiese apo E-reseptor. Die reseptor-gebonde oorblyfsel word geïnternaliseer via endositose, en oorgedra aan lisosome waar oorblywende lipied- en proteïendele gekataboliseer word (opgesom deur Kris-Etherton *et al.*, 1988, Figuur 2.2 A).



FIGUUR 2.2 Die eksogene en endogene cholesteroltransportweg.
 LDL = Lae digtheidslipoproteiencholesterol
 VLDL = Baie lae digtheidslipoproteiencholesterol
 LCAT = Lesitiincholesterolasieltransferase
 HDL = Hoë digtheidslipoproteiencholesterol
 Aangepas uit: Benditt & Schwartz, 1988

Endogene lipiedtransport verwys na die sintese en katabolisme van VLDL-c en LDL-c. VLDL-c is trigliseriedryke lipoproteïene wat deur LPL na IDL-c gehidroliseer word. Oppervlakmateriaal van IDL-c word oorgedra na HDL-c. Onveresterde cholesterol word geësterifiseer in HDL-c via die aktiwiteit van die ensiem lesitiëncholesterolasieltransferase (LCAT). Veresterde cholesterol word teruggevoer na IDL-c, en lei tot die verryking van CE in IDL-c. Van die IDL-c word uit die plasma verwyder deur hepatiese LDL-reseptore wat apo E bind. Die oorblywende IDL-c word onderwerp aan vinnige, kontinue lipolise deur die werking van die hepatiese trigliseriedlipase (HTGL). Tydens hierdie proses word alle apolipoproteïene, behalwe apo B-100, oorgedra aan ander lipoproteïene. Die resultaat is die ontstaan van LDL-c met apo B-100 as strukturele komponent. Hierdie spesifieke apo B-vorm word deur hepatiese en ekstra-hepatiese hoë affiniteitsreseptore herken. Ongeveer 70 % van die totale LDL-inhoud word uit die plasma verwyder via dié meganisme, hoofsaaklik deur die lewer. Die oorblywende LDL-c word in die plasma verander, en deur opruimingsreseptore op endoteelselle en makrofage verwyder. Plasma LDL-vlakke word deur die hoeveelheid beskikbare LDL-reseptore beïnvloed, wat deur die sel se behoefte aan cholesterol gereguleer word. Indien 'n klein aanvraag bestaan, produseer die sel minder LDL-reseptore, en word LDL-c teen 'n verlaagde tempo verwyder (opgesom deur Kris-Etherton *et al.*, 1988, Figuur 2.2 B).

HDL-c is die partikel waarin plasmacholesterol geësterifiseer word. HDL-c vervul ook 'n rol in omgekeerde cholesteroltransport vir die vervoer van cholesterol vanuit perifere weefsels na die lewer. Die lewer is die hooforgaan in die proses (opgesom deur Eisenberg, 1984). Nassente HDL-c (vanuit die produksie in lewer en die spysverteringskanaal) neem onveresterde cholesterol op vanaf die ekstrahepatiese selle. Vrye cholesterol word verester deur die ensiem LCAT met apo A-I as ko-faktor. Dié komponent verskuif nou na die HDL-kern (opgesom deur Kris-Etherton *et al.*, 1988). HDL-c self kan beskou word as 'n gemodifiseerde produk van oormatige oppervlaklipiede en proteïene wat ontstaan tydens trigliseriedtransport. Hierdie oormatige lipiedvorming vind plaas tydens chilomikron- en VLDL-lipolise (opgesom deur Eisenberg, 1984). Tydens hierdie proses vind die verdere omskakeling van HDL₃ na HDL₂ ook plaas (opgesom deur Kris-Etherton *et al.*, 1988, Figuur 2.2 C).

2.2.5.2 Lipoproteïen(a) (Lp(a))-metabolisme

Die metabolisme van Lp(a) is nog nie opgeklaar nie, en baie kontroversie bestaan in die literatuur rondom die onderwerp. Die lewer word as die hooforgaan vir Lp(a)-sintese beskou (Hoefler *et al.*, 1988; Scanu & Fless, 1990; Zechner *et al.*, 1986). Apolipoproteïen(a) c-DNA (deoksiribonukleïensuur) is saamgestel vanuit hepatiese ribonukleïensuur (RNA), wat lewersintese voorstel en ondersteun (Rees, 1991). Volgens Tomlinson *et al.* (1989) is rhesus-apo(a) m-RNA gevind in die lewer en testes, maar geen spore daarvan is gevind in die hart, duodenum, jejunum, ileum, longe, kolon, niere, byniere of pankreas nie. Moontlike aanduidings van die teenwoordigheid van apo(a) is in die brein gevind. Die konsentrasie in

die testes is egter maar ongeveer 'n dertigste, en dié in die brein 'n honderdste van die konsentrasie in die lewer.

Die grootste gedeelte apo(a) in die plasma word met apo B-100 geassosieer. Die lewer is die dominante vormingsplek van apo B-100 in die mens, wat lei na die veronderstelling dat die sintese van apo(a) óók hier plaasvind (Loscalzo, 1990; Tomlinson *et al.*, 1989). Tydens 'n ondersoek van pasiënte wat leweroorplantings ondergaan het, het Kraft *et al.* (1989) bevind dat betekenisvolle verskille in Lp(a)-konsentrasies na beide kante plaasvind na die chirurgie. Dit ondersteun die uitgangspunt dat Lp(a)-sintese in die lewer plaasvind.

Apo(a) word waarskynlik onafhanklik van apo B-100 gesintetiseer. As bewys hiervoor dien die feit dat apo(a) RNA opgespoor is in die brein en testes, maar dat apo B-RNA afwesig was. Lp(a) is vermoedelik teenwoordig in alle individue wat apo B-100 vertoon (apo B is nodig vir die plasmatransport van Lp(a)). Pasiënte met outosomale resessiewe abetalipoproteïenemie (ABL), het geen lipoproteïene in hul plasma wat apolipoproteïen (apo)B-100 of B-48 bevat nie. Menzel *et al.* (1990) het ondersoek ingestel om te bepaal of hierdie individue Lp(a) kan sekreteer. Die pasiënte het almal verlaagde apo(a)-vlakke vertoon, maar geen Lp(a)-komplekse het voorgekom nie. 'n Lipiedarme kompleks met apo B-100 en Lp(a) is opgemerk, met 'n digtheid van 1.22 g/mL, wat waarskynlik dui op 'n gedeeltelik saamgestelde Lp(a). Tydens 'n eksperimentele ondersoek waar 'n hoë cholesterol dieet aan twee proefpersone gegee is, het apo B verhoog, terwyl Lp(a) konstant gebly het (Albers *et al.*, 1977). Wanneer apo B gemanipuleer is met behulp van 'n farmakologiese ingreep, het Lp(a) onafhanklike veranderinge getoon (Albers *et al.*, 1975). Dahlen (1991) rapporteer dat plasma Lp(a)-vlakke nie deur behandeling met hidrosimietielglutariel koënsiem A reduktase inhibeerders (HMG koA RI) beïnvloed word nie. HMG koA RI is skynbaar baie effektief in die verlaging van apo B en LDL-c (Bilheimer *et al.*, 1983). Tydens hierdie studie het dit die VLDL-c en LDL-c, wat beide apo B-bevattende lipoproteïene is (Young, 1990) verlaag, maar 'n verhoging in Lp(a)-konsentrasie het voorgekom. Lp(a) is dus vermoedelik onafhanklik van apo B (Tomlinson *et al.*, 1989) en van LDL-c, ten spyte van die feit dat die twee lipoproteïene dieselfde strukturele apolipoproteïen (apo B-100) deel (Albers *et al.*, 1975).

Apo B vorm 'n strukturele deel van Lp(a). Dus, 'n ondersoek na die katabolisme van chilomikrone, VLDL-c of LDL-c mag aanduidings oor die metabolisme van Lp(a) gee. Die vraag wat hieruit beantwoord kan word, is of Lp(a) kan vorm tydens bogenoemde se katabolisme, omdat Apo B-100 die enigste lipoproteïen is wat verbind is aan LDL-c, terwyl LDL-c 'n metaboliese produk van VLDL-c is (Young, 1990). Geen voorloper-produkverwantskap is opgemerk tussen apo B in VLDL-c of LDL-c (Krempler *et al.*, 1979, Krempler *et al.*, 1980) en apo B in Lp(a) nie. Om te toets of Lp(a) 'n produk is van chilomikronsintese, is 'n apo(a)-positiewe individu (vertoon dus Lp(a) tydens eksperimentele bepaling) op 'n vetvrye dieet geplaas vir 4 dae. Chilomikronvorming is sodanig verhoed. Lp(a) het tydens hierdie toestand konstant gebly, en is na alle waarskynlikheid nie 'n produk van VLDL-c, LDL-c of chilomikrone nie. Dit word skynbaar gesintetiseer as 'n onafhanklike lipoproteïen (Krempler *et al.*, 1979). Volgens Farmer *et al.* (1991) ondergaan pasiënte wat

hartoorplantings kry se lipoproteïene, met die uitsondering van Lp(a), 'n dramatiese verandering. Dit ondersteun ook 'n onafhanklike metabolisme vir Lp(a).

Gedurende 'n studie met ^{125}I -gemarkte Lp(a) (Krempler *et al.*, 1980) is die spesifieke aktiwiteitskrommes van geïsoleerde, intakte Lp(a) vergelyk met dié van die oplosbare en onoplosbare Lp(a)-komponente en met dié van serum. Die gevolgtrekking waartoe gekom is, is dat Lp(a) nie omgeskakel word na ander lipoproteïene nie, terwyl daar ook geen uitruiling tussen Lp(a) en ander lipoproteïene plaasvind nie. Lp(a) verlaat dus die plasmapoel as intakte partikels (Krempler *et al.*, 1978). Die plek waar apo B-100 en apo(a) saamgevoeg word is nog nie bo alle twyfel bepaal nie. Volgens Morris (1990) vind die verbinding waarskynlik nie in die intestinum plaas nie, aangesien hoofsaaklik apo B-48 hier geproduseer word. Scott (1991) stel voor dat die partikelsamestelling in die endoplasmiese retikulum (ER) van die lewerselle plaasvind. 'n Alternatiewe lokaliteit is die sitoplasma van die lewersel. Die spesifieke disulfiedband wat tussen apo(a) en apo B-100 bestaan, ondersteun die moontlikheid dat Lp(a) intrasellulêr saamgestel word. Die vorming van die disulfiedband word deur tiolases wat in die lumen van die growwe ER geleë is gekataliseer (Utermann, 1989). Hierdie hipotese is egter nog nie bo alle twyfel bewys nie. Die behandeling van Lp(a) met reduseermiddels, wat lei na 'n versteuring van die partikelstruktuur, dien as bewys vir die bestaan van so 'n disulfiedbrug. Die versteurde struktuur kan egter ook toegeskryf word aan 'n herorganisasie van die kringelstrukture, wat elk op sigself deur drie interne disulfiedbrûe gestabiliseer word (Utermann, 1989).

Scanu en Fless (1990) stel voor dat apo(a)-Apo B-100 samevoeging intrasellulêr plaasvind voordat die molekule gesekretêr word. Dié standpunt word bevraagteken met die oog op die feit dat die kompleks beide hidrofiliese en lipofiliese eienskappe vertoon. Die lipiede word moontlik eers na sekresie vanuit die lewersel verkry, wat 'n intrasellulêre samestelling bevraagteken. 'n Volgende moontlikheid is dat die samevoeging van apo(a) en LDL-c in die plasma kan plaasvind. Hierdie veronderstelling bied 'n praktiese verduideliking waarom slegs 'n fraksie LDL-c, wat in fraksiegrootte van individu tot individu verskil, met apo(a) verbind is. Die fraksie word bepaal deur die hoeveelheid apo(a) gesekretêr, eerder as die spesifieke konsentrasie LDL-c in die plasma (Utermann, 1989).

Die halfleeftyd van Lp(a) word gerapportêr as 3.32 ± 0.52 dae, en die sintesetempo as 5.0 ± 3.37 mg/kg/dag (Krempler, 1980). Die metabolisme van Lp(a) is dus betekenisvol verskillend van die van LDL-c (Kostner *et al.*, 1989).

2.2.5.3 Die rol van die LDL-reseptor in lipoproteïen(a) (Lp(a)) se metabolisme

Die katabolisme van Lp(a) is nog nie uitgeklaar nie, en veral die rol van die LDL-reseptor is besonder kontroversieel. Die asialo-glikoproteïenreseptor voorsien dalk 'n onafhanklike weg vir die verwydering van die hoogs geglikosileerde Lp(a) vanuit die plasma (Utermann, 1989).

Selkultuurstudies met makrofage het gelei tot die hipotese dat Lp(a) waarskynlik verkieslik deur die opruimingsweg weggevoer word (Loscalzo, 1990).

Lp(a) bevat apo B-100 as strukturele komponent, wat een van die hoofligande is vir die LDL-reseptor. Daar kan dus verwag word dat Lp(a) aan die reseptor sal bind, en vanuit die plasma verwyder sal word deur die LDL-reseptorweg (Utermann, 1989). Baie onsekerheid omring egter die rol van die LDL-reseptor in die Lp(a)-metabolisme.

Ondersoek is deur verskeie navorsers ingestel na die verbintenis tussen mens-fibroblaste, Lp(a) en LDL-c (Krempler *et al.*, 1983). Lp(a) vertoon die vermoë om aan LDL-reseptore op lewerselle te bind, maar dit is minder uitgesproke as die verbinding aan fibroblaste (Kostner, 1991). 'n Ondersoek na LDL-c se verbinding aan seloppervlakreseptore op gekultiveerde mens-fibroblaste toon dat Lp(a) met 'n hoë affiniteit deur die reseptore gebind word. Die maksimale bindingskapasiteit vir Lp(a) was egter 37 % laer as vir LDL-c (Krempler *et al.*, 1983). Tydens bindingseksperimente waar LDL-c en Lp(a) toegelaat is om te kompeteer, is bevind dat beide ewe sterk vir bindingsplekke meeding (Krempler *et al.*, 1983). Hierdie verbinding lei na die sellulêre opname van Lp(a) met 'n gevolglike stimulasie van cholesterol-esterifisering (Floren *et al.*, 1981; Hofmann *et al.*, 1990). Lp(a) stimuleer die esterifikasie ongeveer die helfte soveel as LDL-c, wat self slegs 'n klein effek op esterifikasie het. Lp(a) word ook tot 'n mindere mate as LDL-c vanaf die reseptor opgeneem, wat die gevolg kan wees van 'n groter grootte, en veranderde oppervlakverspreiding van die bepalende apo B-apolipoproteïene (Floren *et al.*, 1981).

Wanneer Lp(a) intraveneus in normale muise ingespuut word, word dit met 'n stadige tempo vanuit die plasma verwyder. Transgeniese muise het 'n genetiese mutasie wat lei tot die oorproduksie van LDL-reseptore. By Lp(a)-toediening aan hierdie muise, is die verwyderingsproses merkbaar versnel. Die reseptor het dus die potensiaal om 'n rol te vervul in die Lp(a)-katabolisme (Hofmann *et al.*, 1990).

Familiële hipercholesterolemie (FH) is 'n toestand wat gekenmerk word deur verhoogde LDL-konsentrasies as gevolg van genetiese mutasies wat die LDL-reseptor wanfunksioneel maak (Rader & Brewer, 1992). Wanneer die situasie ten opsigte van die LDL-reseptor en Lp(a) in FH-homosigote beskou word, lewer dit resultate ten gunste van 'n rol vir die LDL-reseptor in die metabolisme van Lp(a). Geen verbinding tussen Lp(a), LDL-c en fibroblaste is in FH-homosigote deur Havekes *et al.* (1981) en Krempler *et al.* (1983) opgemerk nie. Volgens hierdie outeurs word Lp(a) dus waarskynlik deur die LDL-reseptor gekataboliseer.

Die moontlikheid dat die verbinding van Lp(a) aan die LDL-reseptor die gevolg is van die teenwoordigheid van die apo E-bevattende lipoproteïene, byvoorbeeld HDL-c, is ook ondersoek. Geen apo E kon egter in Lp(a) met dubbele immunodiffusie opgespoor word nie, wat wys op ander meganismes wat die verbinding bewerkstellig (Havekes *et al.*, 1981).

In teenstelling met al die bogenoemde argumente, kan daar ook geredeneer word dat die relatiewe belangrikheid van die verskillende internaliseringsmeganismes afhanklik is van die

spesifieke karakteristieke van die lipoproteïene, seltipe, metaboliese siektes en genetiese samestelling van die sel. Cholesterol-uitgeputte selle is veral verryk met plasmamembraanreseptore, wat 'n hoë affiniteit vertoon vir apo E- en apo B-bevattende lipoproteïene. Lp(a) word deur dié selle geïnternaliseer onafhanklik van die LDL-reseptorweg. Die idee van kompetisie tussen Lp(a) en LDL-c vir die reseptor word dus bevraagteken (Maartmann-Moe & Berg, 1981). Volgens Neven *et al.* (1990) bestaan die moontlikheid dat Lp(a) nie betekenisvol verwant is aan die LDL-reseptorfunksie nie, sodat die reseptor nie eers betrokke is by Lp(a)-katabolisme nie.

Lp(a) is in twee fraksies met lisien-sefarose deur navorsers onder leiding van Armstrong *et al.* (1990) verdeel. Die interaksie van die twee fraksies met mens-fibroblaste is bestudeer, waaruit bevind is dat Lp(a) 'n swak ligand vir binding met die LDL-reseptor is (Armstrong *et al.*, 1985; Armstrong *et al.*, 1990; Loscalzo, 1990). Wanneer Lp(a) verder gereduseer is om apo(a) te verwyder, word die oorblywende partikel gebind, geïnternaliseer en gedegradieer deur die reseptor met 'n soortgelyke affiniteit en effektiwiteit as normale LDL-c. Apo(a) verander moontlik die reseptore se bindingsplekke deur steriese veranderinge en/of allosteriese meganismes (Armstrong *et al.*, 1990). Behandeling met sikloheksanedien (cyclohexanedione) lei tot die ontstaan van 'n apo B-vrye Lp(a). Hierdie partikel word egter nie deur die reseptor gebind nie, wat 'n aanduiding kan wees dat apo B verantwoordelik is vir die opname deur die LDL-reseptor (Krempler *et al.*, 1983). Ghiselli *et al.* (1992) stel dit dat ten spyte van die strukturele verwantskap met LDL-c, die plasma Lp(a) onafhanklik van die LDL-reseptor gereguleer word.

Tydens 'n vergelykende studie tussen immuno-opsorpsie en heparien geïnduseerde ekstrakorporeale LDL-presipitasie (HELP-LDL-aferese), bevind Ritter *et al.* (1990) verlagings in Lp(a)-konsentrasies van 45 % en 58 % met die onderskeie metodes. 'n Toename in konsentrasie (herstel na basislyn) toon 'n ooreenkoms met die van LDL-c en apo B. Die herstel na prebehandelingswaardes in 'n normolipidemiese proefpersoon, 'n FH homosigoot en FH-heterosigote is vergelyk. Lp(a) herstel in al die pasiënte met 'n soortgelyke tempo, wat daarop dui dat Lp(a) waarskynlik nie hoofsaaklik deur die LDL-reseptorweg gekataboliseer word nie (Armstrong *et al.*, 1989).

Vergelykende kinetiese studies met LDL-c en Lp(a) in normolipidemiese proefpersone toon aan dat die gemiddelde fraksionele kataboliese tempo (FKT) vir Lp(a) 0.260 ± 0.06 , en vir LDL-c 0.377 ± 0.077 is. Die absolute sintesetempo van Lp(a) is betekenisvol laer as die korresponderende waarde vir LDL-c (Krempler *et al.*, 1983).

Knight *et al.* (1991) rapporteer dat tydens 'n ondersoek na die metabolisme van Lp(a), vier FH heterosigotiese pasiënte bestudeer is. Resultate het getoon dat FH-pasiënte 'n laer FKT vir LDL-c vertoon as nie-FH pasiënte. Daar word in teenstelling met Krempler *et al.* (1983) opgemerk dat Lp(a) swak kompeteer met LDL-c vir reseptorbinding. 'n Soortgelyke FKT is gevind vir Lp(a) in beide FH en nie-FH individue. Geen assosiasie kon verder gevind word tussen Lp(a)-FKT en Lp(a) plasmakonsentrasies, of tussen FKT en Lp(a)-fenotipe nie. Hier is daar dus geen bewyse gevind vir deelname van die LDL-reseptor in die Lp(a)-katabolisme nie.

Die reseptor kan egter wel 'n rol speel in die verwydering van lipied- en apo B-komponente, nadat die apo(a) reeds vanaf die partikel verwyder is (Knight *et al.*, 1991).

HMG koA R word deur Lp(a) geïnhibeer, wat daarop dui dat Lp(a) wel in selle opgeneem word. 'n Cholesterolkomponent wat bydra tot die beheer van die *de novo*-cholesterolsintese word tydens hierdie proses vrygestel. LDL-c vertoon 'n soortgelyke beheermeganisme van die *de novo*-cholesterolsintese (Loscalzo, 1990).

Medikasie wat LDL-konsentrasies verlaag deur 'n verhoging in die hoeveelheid LDL-reseptore, wat op sigself lei tot 'n verhoogde LDL-katabolisme, verlaag nie terselfdertyd Lp(a)-vlakke nie. Die LDL-reseptor speel dus blykbaar nie so 'n belangrike fisiologiese rol in die verwydering van Lp(a) nie. 'n Interessante waarneming is dat, in kontras met middels wat die LDL-katabolisme verhoog, die sintese-beperkende middels skynbaar 'n verlagende effek op Lp(a)-konsentrasies het (Kostner *et al.*, 1989).

2.2.6 LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a)) AS RISIKOFAKTOR VIR KORONÊRE HARTVATSIEKTE (KHS)

Koronêre hartvatsiekte (KHS) is 'n toestand waartydens die hartspier 'n onvoldoende hoeveelheid bloed ontvang as gevolg van 'n onderbreking in die bloedvoorsiening (Tortora & Anagnostakos, 1987). Dit is die hooforsaak van dood in die Verenigde State van Amerika (VSA) en verskeie ander Westerse, geïndustrialiseerde lande. KHS word dikwels veroorsaak deur aterosklerose. 'n Verhoogde bloedcholesterolvlak is 'n vereiste vir die ontstaan van aterosklerose, wat op sigself lei na hartaanvalle en beroertes (Scott, 1989b). Akkumulاسie van vette deponerings in die arteriële wande lei na die ontstaan van 'n aterosklerotiese plaak. Namate die plaak groei, sneller dit die vorming van bloedklonte, wat geleidelik die bloedvloei blokkeer. Die plaak vorm 'n obstruksie in een van die koronêre arteries wat die hart van bloed voorsien. Die resultaat van hierdie proses is 'n miokardiale infarksie (MI) of 'n hartaanval (Lawn, 1992). Die hoë tempo waarteen KHS voorkom in verwesterse lande is grotendeels die gevolg van 'n veranderde lewenstyl in die onderskeie gemeenskappe (Rhoads *et al.*, 1986).

Lp(a) is 'n onafhanklike risikofaktor vir KHS (Dahlen *et al.*, 1983; Maartman-Moe & Berg, 1981; Morris, 1990; Rhoads *et al.*, 1986; Scanu *et al.*, 1991; , serebrale infarksie in serebrale kortikale arteries (Murai *et al.*, 1986), en moontlik ook vir KHS in tipe I en tipe II diabetes mellitus (DM)-pasiënte. Uitsluitel aangaande die rol van Lp(a) as onafhanklike risikofaktor vir diabete moet egter nog gekry word. Lp(a) is beslis 'n risikofaktor vir tipe II diabete met verswakte metaboliese beheer (Ruotolo *et al.*, 1991). Dit is voorts 'n risikofaktor vir aterosklerose (Dahlen, 1991), vir die ontwikkeling van 'n gevorderde aterosklerotiese letsel (Edelberg & Pizzo, 1991) en serebrovaskulêre siektes (Albers *et al.*, 1990). Verskeie epidemiologiese en kliniese studies is geloods ter bepaling van Lp(a) se rol en waarde as voorspeller van koronêre gebeure.

Lp(a) is na bewering verantwoordelik vir 'n groot persentasie voorheen onverklaarbare gevalle van MI en aterosklerose (Scanu *et al.*, 1991). Volgens Rhoads *et al.* (1986) en Zioncheck *et al.* (1991) is Lp(a) miskien die belangrikste genetiese faktor wat die ontwikkeling van KHS bevorder. Lp(a) word geneties bepaal, en is daarom 'n voorbeeld van genetiese vatbaarheid van 'n individu ten opsigte van die ontwikkeling van 'n sekere siektetoestand (Maartman-Moe & Berg, 1981; Rees, 1991; Utermann, 1989).

Studies met FH-pasiënte het soortgelyke bevindings getoon. Lp(a) word ook as 'n risikofaktor vir KHS in FH-pasiënte beskou (Albers *et al.*, 1990). Sonder Lp(a) as bykomende risikofaktor, vertoon FH-pasiënte reeds 'n tienvoudige verhoogde risiko vir KHS (Rees, 1991). Seed *et al.* (1990) bevind dat serum Lp(a)-konsentrasies betekenisvol hoër in FH-heterosigote met KHS is as in FH-heterosigote daarsonder.

Teenstrydigheid heers oor die belangrikheid van Lp(a) as koronêre risikomerker. Rhoads *et al.* (1986) beskou Lp(a) as van soortgelyke waarde as HDL-c. In pasiënte jonger as 56 jaar, is Lp(a) 'n sterker voorspeller vir KHS as TC, TG, of verlaagde HDL-c (Dahlen *et al.*, 1983). Die korrelasie tussen Lp(a) en apo B vereis her-evaluering as twee onafhanklike risikofaktore vir KHS. Swartes vertoon tweevoudige hoër Lp(a)-konsentrasies as blankes, maar het steeds 'n laer risiko vir KHS. Statistiese assosiasies binne bevolkingsgroepe tussen Lp(a)-konsentrasies en aterosklerose is egter so uitgesproke dat dit steeds lei tot voorstelle dat Lp(a) meer aterogenies is as LDL-c (Dahlen, 1991).

'n Verduideliking van die verhoogde koronêre risiko as gevolg van die teenwoordigheid van verhoogde serum- of plasmakonsentrasies Lp(a), is nog baie onduidelik. Bewyse ten gunste van die strukturele homologie met plasminogeen as oorsaaklike faktor, geniet egter baie aandag (McConathy & Trieu, 1991). Volgens Grinstead (1990) tree Lp(a) en LDL-c sinergisties op om aterosklerose te bevorder. Verskeie hipoteses ter verklaring van Lp(a) se rol as risikofaktor vir KHS bestaan, en word volledig bespreek in 2.2.9.4.

2.2.7 FAKTORE WAT LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))-KONSENTRASIES BEÏNVLOED

2.2.7.1 Genetiese faktore

Tydens 'n ondersoek na die oorerflikheid van lipoproteïen(a) (Lp(a)), is moeders van kinders met hoë Lp(a)-waardes (hier gedefinieer as ≥ 15 mg/dL) getoets. Sestig persent van die moeders het verhoogde Lp(a)-plasmakonsentrasies vertoon. Dit het gelei na die ontstaan van 'n teorie van dominante oorerflikheid (Yamamoto *et al.*, 1991). Een-en-vyftig babas tussen die ouderdom 5-13 maande is tydens 'n studie deur Wang *et al.* (1992) gemoniteer ten opsigte van serum apo(a)-konsentrasies, en vergelyk met waardes van hulle ouers. Die apo(a)-

konsentrasies het gedurende die eerste post-natale week betekenisvol gekorreleer met dié van elke ouer. Indien die baba 'n konsentrasie van groter as 300 E/L vertoon het, was dit ook so in minstens een ouer; as beide ouers lae serum apo(a)-konsentrasies vertoon het (minder as 300 E/L), het die betrokke baba ook 'n lae konsentrasie gehad.

Berg (1963) het aanvanklik gedink dat Lp(a) oorgeërf word as 'n eenvoudige dominante Mendeliaanse eienskap onder beheer van twee allele, naamlik Lpa en Lp0 (Lpa). Met meer resente studies is daar bevind dat Lp(a) 'n kwantitatiewe genetiese polimorfisme is (Genest *et al.*, 1991; Harvie & Schultz, 1970; Utermann *et al.*, 1987), wat ko-dominant oorgeërf word (Frank *et al.*, 1988; Utermann *et al.*, 1988b). 'n Individue erf dus een alleel van elke ouer, en druk die isoform uit wat deur elke alleel gekodeer word (Grinstead, 1990). Plasma apolipoproteïen(a) vertoon tydens SDS-gel elektroforese, gevolg deur immunoblot met affiniteits-gesuiwerde poliklonale Lp(a), intra- en inter-individuele heterogenisiteit (Utermann *et al.*, 1988b), wat voorkom as diskrete glikoproteïen-isoformvariante met 'n wisselende molekulêre massa van tussen 400-800 kilodalton (kDa) (Boerwinkle *et al.*, 1989; Koschinsky *et al.*, 1990; Utermann, 1989; Utermann *et al.*, 1987). Volgens Utermann *et al.* (1988a) en Grinstead (1990) word die grootte-heterogenisiteit geneties bepaal, en varieer dit tussen verskillende individue (Genest *et al.*, 1991) aangesien verskillende primêre strukture bestaan, en/of verskillende grade van post-translasie modifikasie (byvoorbeeld glikosilering) voorkom (Utermann *et al.*, 1987).

Ses verskillende isoforme is deur Utermann *et al.* (1988b) bepaal na gelang van die partikels se relatiewe mobiliteit tydens SDS-gel elektroforese in vergelyke met die van apo B-100. Teenstellend hiermee rapporteer Hasstedt & Williams (1986) drie allele as bepalend vir die Lp(a)-konsentrasies, naamlik LpA (geassosieer met hoë konsentrasies Lp(a)), Lpa (intermediêre konsentrasies), en Lp0 (lae/afwesige konsentrasies), terwyl Gaubatz *et al.* (1990) 11 polimorfe bande identifiseer. Die ses glikoproteïen-patrone, soos geïdentifiseer deur Utermann *et al.* (1988b), is geklassifiseer in fenotiep F (vinniger beweging as apo B-100 tydens SDS-PAGE), B (identies aan apo B-100 se beweging), en S1, S2, S3, en S4 (respektiewelik stadiger as apo B-100), met die gevolglike dubbelband-fenotipes. Dus, volgens Utermann *et al.* (1988a) word die Lp(a) tipes beheer deur 'n reeks ko-dominante allele, naamlik LpF, LpB, LpS1, LpS2, LpS3, LpS4 en die funksionele nul-alleel (Lp0). Geen individu besit meer as twee hoof Lp(a) glikoproteïenbande nie (Utermann *et al.*, 1988b).

Studies binne families (Utermann *et al.*, 1988a) het die volgende feite ter bewyse van 'n eenvoudige Mendeliaanse oorerflikheid van Lp(a) aangetoon:

- I. Geen kinders vertoon Lp(a) glikoproteïenreeks wat nie in minstens een van die ouers voorkom nie.
- II. Kinders van ouers wat dubbelband fenotipes vertoon, besit net die een of die ander van die ouerlike Lp(a)-fenotipes.
- III. By Lp(a)-tipes wat 'n laer insidensie in 'n populasie vertoon, byvoorbeeld LpB (Utermann, 1989), is die band dikwels opgemerk by kinders waarvan ouers dié isoform vertoon.

Gevalle is gevind waar ouers en kinders verskillende enkelband fenotipes vertoon het (teenoorgestelde homosigote). Die bestaan van 'n funksionele nul-alleel is geskep ter verduideliking van hierdie gevalle (Utermann *et al.*, 1988a), alhoewel die bestaansreg daarvan gedeeltelik afhanklik is van die sensitiwiteit van die spesifieke immunoblot-bepaling. Onsekerheid heers aangaande die aanname dat sekere individue geen apo(a) vertoon nie. Die moontlikheid bestaan dat sommige enkelband-individue (homosigote), dalk heterosigote is waarvan die bande onopspoorbaar is met die huidige bepalingstegnieke (Utermann, 1989). Die Lp0 aanname is regverdigbaar, in ag genome dat dié fenotiep by 44 % van die populasie voorkom (homosigoties Lp0). Individue kan daarom homo- of heterosigote wees met 'n alleel plus 'n nul-alleel (Utermann *et al.*, 1988a).

Koschinsky *et al.* (1990) het tydens molekulêre studies met die doel om die grondslag van die proteïene isoformgroottes te bepaal, bevind dat die transkripsiegroottes tussen 8.0-12.0 kb (kilobasisse) varieer, maar altyd naby gekorreleer is met die proteïenmassa van 590-850 kDa. Daar word dus aangevoer dat die apo(a)-isoform se groottevariasie as gevolg van alleelverskille in die hoeveelheid herhalings van 'n 114 aminosuurvolgorde (soortgelyk aan kringel 4 van plasminogeen) bestaan. Boerwinkle *et al.* (1989) stel dit dat die oorsprong van die verskille tussen die spesies onbekend is, maar ondersteun, soos Gavish *et al.* (1989) en Lindahl *et al.* (1990), die moontlikheid dat dit as gevolg van verskillende hoeveelhede kringel 4 herhalings kan wees. Skatting van die presiese hoeveelheid kringelherhalings teenwoordig per isoform word beïnvloed deur die omvang van die glikosilering daarvan (Fless *et al.*, 1984; Koschinsky *et al.*, 1990).

Vergelykings tussen die Lp(a)-konsentrasies in die verskillende fenotipes toon betekenisvolle assosiasies. Lp(a)B, Lp(a)S1 en Lp(a)S2 word geassosieer met hoë Lp(a)-konsentrasies, Lp(a)S3 en Lp(a)S4 met intermediêre plasma Lp(a)-konsentrasies, en Lp(a)O met 'n lae of afwesige Lp(a)-konsentrasie (Utermann *et al.*, 1987). Die frekwensie waarmee die verskillende fenotipes voorkom, is deur Utermann *et al.* (1988b) gerapporteer as LpB 0.012, LpS1 0.042, LpS2 0.096, LpS3 0.092, LpS4 0.105, en LpO 0.654. Alhoewel die frekwensies soos aangegee deur Boerwinkle *et al.* (1989) verskil (0.007, 0.027, 0.123, 0.126, 0.163, 0.533 respektiewelik), vertoon dit 'n soortgelyke neiging. Daar bestaan 'n inverse korrelasie tussen die molekulêre massa van die Lp(a)-isoform en die plasmakonsentrasie (Gaubatz *et al.*, 1990; Utermann, 1989). Die verhouding kringel 4:kringel 5 domeine is omgekeerd eweredig aan die logaritme van die plasma Lp(a)-konsentrasie, en is direk eweredig aan die molekulêre massa van apo(a) (Gavish *et al.*, 1989). Aangesien oorvleueling plaasvind tussen die konsentrasies geassosieer met die verskillende fenotipes, is dit nie moontlik om vanuit die Lp(a)-konsentrasie die fenotiep te voorspel, of omgekeerd nie (Utermann *et al.*, 1987).

Onduidelikheid betreffende die presiese bydrae deur die apo(a)-geen tot plasmakonsentrasie van Lp(a) bestaan in die literatuur. Die apo(a)-geen op sigself is, volgens Scanu & Fless (1990), verantwoordelik vir ongeveer 40 % van die variasie in Lp(a). Boerwinkle *et al.* (1989) voer aan dat die apo(a)-glikoproteïene polimorfisme aanleiding gee tot 41.9 % van die variasie in Lp(a). Die genetiese variasie by 'n enkele lokus is, volgens Hasstedt & Williams

(1986), verantwoordelik vir 72.7 % variasie in die Lp(a)-plasmakonsentrasies. Albers *et al.* (1974) het met behulp van Pearson korrelasie-koëffisiënte bereken dat die genetiese faktor verantwoordelik is vir 74 % variasie in konsentrasies. Per implikasie volg dit dat ander faktore behalwe fenotiep die Lp(a)-konsentrasies bepaal (Rader & Brewer, 1992).

Ondersoek is ingestel na die rol wat die apo(a)-fenotiep speel in die bepaling van die Lp(a)-konsentrasie, aangesien bevind is dat die plasma Lp(a)-konsentrasie binne 'n spesifieke isoform varieer. Kinetiese studies is uitgevoer in individue met dieselfde apo(a)-isoform, maar met verskillende Lp(a)-konsentrasies. Die resultate toon duidelik dat die variasie in Lp(a) tussen persone met dieselfde apo(a)-fenotiep hoofsaaklik as gevolg van verskille in die Lp(a) sintesetempo voorkom (Rader *et al.*, 1993). Uit bovermelde data kan afgelei word dat dieselfde geenlokus betrokke is in beide die bepaling van die Lp(a)-glikoproteïenfenotiep en plasmakonsentrasies (Utermann *et al.*, 1988b), sodat die strukturele geen vir Lp(a) as die hoof genetiese lokus beskou word (Utermann *et al.*, 1988a). Dit word verder ondersteun deur Berg (1992) wat dit stel dat 'n enkele lokus die Lp(a)-konsentrasies, isoforme en fenotipes beheer. Hierdie lokus staan bekend as LPA, en is naby aan die plasminogeenlokus op chromosoom 6 (6q25-6q27) geleë (Berg, 1991).

Die meganisme waardeur die apo(a)-fenotiep Lp(a)-konsentrasies reguleer, is spekulatief, en vereis verdere ondersoek. 'n Moontlike verduideliking is dat groter molekulêre massa-isoforme stadiger en moeiliker deur die lewer gesintetiseer word (Mbewu & Durrington, 1990). Utermann (1989) stel voor dat die beheermeganisme die direkte gevolg kan wees van strukturele verskille in die geenprodukte, of dat 'n wanbalans tussen die strukturele en regulatoriese elemente in apo(a) bestaan. Krempler *et al.* (1980) lei uit *in vivo*-studies af dat die verskille in konsentrasies in individue die resultaat is van verskillende sekresie- en/of sintesetempo's, eerder as verskillende katabolismetempo's. Die apo(a)-polimorfisme kan dalk die sintese, onder andere die transkripsie en translasië (Lindahl *et al.*, 1990), samestelling of sekresie beïnvloed, maar nie die katabolisme nie (Boerwinkle *et al.*, 1989). Dit bied 'n moontlike verduideliking waarom persone met groot apo(a) proteïen-isoforme verlaagde Lp(a)-konsentrasies het (Lindahl *et al.*, 1990).

Die gemete Lp(a)-fenotiep binne 'n individu bly konstant met tyd volgens Utermann *et al.* (1987), en word nie beïnvloed deur die tipe monster (serum of plasma) nie (Utermann *et al.*, 1988b). Die individuele konstantheid en hoë reproduseerbaarheid van Lp(a)-patrone dui op die onwaarskynlikheid dat die hoof Lp(a) spesies proteolitiese fragmente is (Utermann *et al.*, 1987). Die konsep van genetiese beheer word dus ondersteun. Familiële hipercholesterolemiese (FH)- pasiënte vertoon 'n drievoudige verhoging in konsentrasies vir elke fenotiep (Utermann *et al.*, 1989). Familiële hipercholesterolemie en Lp(a) word bespreek in afdeling 2.2.8.4.

2.2.7.2 Metaboliese siektes

Verskeie metaboliese siektes, byvoorbeeld diabetes mellitus (DM) en familiële hipercholesterolemie (FH) beïnvloed Lp(a)-konsentrasies. Hierdie siektes en effekte daarvan op Lp(a) sal vervolgens in meer besonderhede bespreek word. Lp(a) in FH-pasiënte sal as 'n afsonderlike afdeling onder 2.2.8.4 bespreek word.

Diabetes mellitus (DM)

Verskeie studies is gedoen om moontlike verwantskappe tussen Lp(a) en diabetes mellitus (DM) te bepaal en te omskryf. DM is 'n toestand wat deur 'n verlaagde insuliensekresie deur die betaselle van die eilande van Langerhans veroorsaak word. Dit word gekenmerk deur verhoogde bloedglukosekonsentrasies. Daar word tussen twee tipes diabetes, naamlik jeug tipe DM (tipe 1) en volwasse tipe diabetes (tipe 2) onderskei (Guyton, 1986; Meyer, 1988). Tipe I DM word gedefinieer as 'n toestand waartydens die eilande van Langerhans min, indien enige funksionele betaselle bevat, en insuliensekresie gevolglik baie laag of afwesig is (Craighead, 1988).

Tipe II DM ontstaan normaalweg by obese persone. Obesiteit veroorsaak dat die betaselle minder responsief vir stimulasie deur verhoogde bloedglukosevlakke is. Verder lei obesiteit tot 'n verlaagde hoeveelheid insulienreseptore op selmembrane van insulienteikenselle. Oorerwing speel in beide tipes diabetes 'n rol in die individu se vatbaarheid vir die toestand (Guyton, 1986). Daar is egter in die etiologie van tipe I DM ook 'n omgewingsfaktor, byvoorbeeld 'n virus, betrokke (Foster, 1989).

Volgens Meyer (1988) word vier stadia tydens die ontwikkeling van DM onderskei:

- i. Pre-diabetes: strek van bevrugting tot na geboorte.
- ii. Chemiese diabetes: kliniese simptome is afwesig, maar chemiese afwykings, byvoorbeeld 'n versteurde glukosetoleransie, is teenwoordig.
- iii. Kliniese diabetes: klassieke simptome verskyn, byvoorbeeld glukosurie (glukose in urien), poliurie (oormatige urien-uitskeiding), polidipsie (oormatige waterinname), polifagie (oormatige voedselinname), gewigsverlies en energieverlies (Guyton, 1986).
- iv. Chroniese diabetes: vaskulêre en ander komplikasies is teenwoordig.

Diabetes mellitus lei na akute en langtermynkomplikasies. Akute komplikasies is toestande soos byvoorbeeld diabetiese koma, hiper- en hipoglukemie en keto-asidose. Chroniese komplikasies is onder meer aterosklerose, diabetiese retinopatie, katarak, blindheid, hipertensie, nefropatie en neuropatie (Robinson *et al.*, 1986). Diabetiese pasiënte vertoon 'n drie- tot viervoudige hoër risiko vir kardiovaskulêre gebeure as vergelykbare individue sonder

diabetes (Colwell, 1993). Diabete wat swak gekontroleer is tydens hul kinderjare, kan moontlik in hul vroeë twintigs aan KHS sterf (Guyton, 1986).

Bykans alle weefsels en organe van diabete is funksioneel en struktureel veranderd as gevolg van die hiperglukemie wat in diabete voorkom. Hierdie toestand ontstaan op sigself omdat die selle 'n relatiewe tekort aan insulienreseptore kan vertoon, sodat die glukose oneffektief gemetaboliseer word ten spyte van die normale of verhoogde insulienvlakke in die bloed (Craighead, 1988).

Die hipotese dat 'n verhoging in LDL-glikosilering, soos wat in diabete voorkom, 'n belangrike rol in die patogenese van aterosklerose kan speel, is deur Lyons *et al.* (1986) ondersoek. Geglikosileerde LDL-c word stadiger afgebreek as ongeglikosileerde LDL-c (Gonen *et al.*, 1981; Witztum *et al.*, 1982). Daarom word verhoogde vlakke LDL-c normaalweg in swak gekontroleerde diabete gevind. LDL-glikosilering verhoog verder ook cholesterielestersintese en akkumulering van cholesterolesters (CE) in mens-makrofage (Lopes-Virella *et al.*, 1986). Makrofage is voorlopers van skuimselle, wat kenmerkend is van vroeë aterosklerotiese plaak. Dit kan 'n moontlike verduideliking verskaf waarom diabetes 'n onafhanklike risikofaktor vir KHS is (Lyons *et al.*, 1986).

Beide tipes DM word deur 'n verhoogde kardiovaskulêre mortaliteit en morbiditeit gekenmerk (Ruotolo *et al.*, 1991). Barbagallo *et al.* (1990) het ondersoek ingestel na verskille in die plasmalipied- en apolipoproteïen-profiel van tipe II-diabete met of sonder kliniese tekens van KHS, en bevind dat pasiënte met KHS hoër konsentrasies TC, TG, LDL-c, TC:HDL en LDL:HDL-verhoudings as pasiënte daarsonder het. Hoër konsentrasies apo B, CII en CIII is ook opgemerk. Diabete met KHS het dus duidelik 'n meer aterogene lipiedprofiel as diabete daarsonder (Barbagallo *et al.*, 1990).

Volgens Scott (1989a) is Lp(a) in DM verhoog, en daarom word daar aangevoer dat daar moontlik 'n verwantskap tussen Lp(a) en koronêre vaskulêre siektes in diabete kan bestaan (Anonim, 1991b). Verdere studies ter bevestiging van hierdie stelling is egter nog nodig. Verskeie navorsers het daarom probeer vasstel of 'n verhoogde Lp(a) 'n onafhanklike risikofaktor in beide tipes DM is. Lp(a) is deur Arauz *et al.* (1990) in 98 diabete (tipe I en tipe II) gemoniteer, en met vlakke vergelyk wat in 109 ouderdom- en geslagsgepaarde nie-diabetiese kontroles waargeneem is. Die resultate het getoon dat Lp(a) betekenisvol hoër in die diabete was, terwyl die verhouding pasiënte in 'n hoër risikogroep (> 20 mg/dL) ook betekenisvol hoër was in die diabete. Daar is ook opgemerk dat Lp(a) swak, maar betekenisvol gekorreleer het met geglikosileerde hemoglobien (HbA1c) in tipe I, maar nie in tipe II diabete nie (Arauz *et al.*, 1990). Die konsentrasie HbA1c word klinies gebruik as maatstaf van langtermyn-glukemiese beheer in diabete (Van Wersch *et al.*, 1991). In 'n swak geregleerde diabeet is meer as 10 % van die hemoglobien (Hb) geglikosileer (Craighead, 1988). In 'n ondersoek na die verhouding tussen Lp(a)-konsentrasies en glukemiese beheer in diabetiese pasiënte, is 'n vergelyking tussen blanke en swart kontroles en insulienafhanklike diabetes mellitus (IDDM) -pasiënte (kinders en adolessente) getref. Lp(a) toon in hierdie studie 'n direkte korrelasie met HbA1c in die blanke diabetiese kinders, maar nie in die swart

diabetiese kinders nie. Tien swak gekontroleerde IDDM-pasiënte is deur Bruckert *et al.* (1990) met nie-diabetiese kontroles vergelyk. Nadat metaboliese beheer verbeter het, het die konsentrasie Lp(a) in die diabetiese dramaties verlaag. 'n Betekenisvolle korrelasie is gevind tussen 'n verbeterde glukemiese beheer en HbA1c, en 'n verlaagde serum Lp(a)-konsentrasie. In teenstelling hiermee vind Ruotolo *et al.* (1991) geen betekenisvolle korrelasie tussen apo(a) en HbA1c in tipe 1-diabete nie.

Verskeie ander navorsers het ook probeer vasstel of die glukemiese beheer van 'n diabeet 'n invloed op die sirkulerende Lp(a)-vlakke het (Levitsky *et al.*, 1991), omdat 'n korrelasie tussen die twee faktore voorheen in sommige bevolkings gevind is (Ruotolo *et al.*, 1991). Levitsky *et al.* (1991) bevind wel dat 'n verhoogde Lp(a) met chroniese hiperglukemie in diabetiese geassosieer word (Levitsky *et al.*, 1991). Verhoogde Lp(a) in 'n swak gekontroleerde diabeet mag moontlik die gevolg van 'n verhoogde sintesetempo of 'n verlaagde verwyderingstempo wees (Anoniem, 1991b; Ruotolo *et al.*, 1991). Levitsky *et al.* (1991) se resultate ondersteun hierdie hipotese. Davidoff *et al.* (1989) rapporteer dat Lp(a) dramaties verlaag het met 'n verbeterde glukemiese beheer. 'n Hoogs betekenisvolle korrelasie is gevind tussen die persentasie afname in serum-Lp(a), die persentasie vastende bloedsuiker en HbA1c. Dit blyk dus dat daar moontlik 'n meganistiese verwantskap tussen diabetes (hiperglukemie) en Lp(a)-metabolisme bestaan (Anoniem, 1991b). Haffner *et al.* (1991) stel voor dat 'n verbeterde glukemiese beheer die risiko vir KHS in IDDM-pasiënte met 'n verhoogde Lp(a) kan verlaag. Uit bogenoemde blyk dus dit dat Lp(a) waarskynlik as 'n addisionele KHS-risikofaktor in swak-gekontroleerde diabetiese beskou kan word (Davidoff *et al.*, 1989).

Aangesien talle van die komplikasies by diabetes deur 'n abnormale lipiedmetabolisme veroorsaak word (Guyton, 1986), mag dit wees dat die diabetiese toestand met Lp(a)-verwydering deur die LDL-reseptor inmeng (Ruotolo *et al.*, 1991). 'n Ander moontlikheid is dat genetiese verskille in die respons van Lp(a) op verhoogde sirkulerende glukose mag bestaan. Sommige individue is minder responsief tot die effek van hiperglukemie op plasma Lp(a) (Levitsky *et al.*, 1991).

Die effek van insulien op Lp(a) is deur verskeie navorsers ondersoek. 'n Verhoogde apo(a)-konsentrasie word positief met 'n verhoogde risiko vir makrovaskulêre siektes geassosieer (Ruotolo *et al.*, 1991). Perifere oor-insulinerig mag moontlik na 'n afname in Lp(a)-konsentrasies lei (Levitsky *et al.*, 1991). Austin *et al.* (1993) rapporteer dat die daaglikse insuliendosis en Lp(a)-verspreiding 'n korrelasie met mekaar vertoon. Hierdie studiepopulasie het ongeveer sewentig persent IDDM-pasiënte met Lp(a) laer as 10 mg/dL gehad, en het geen verwantskap tussen Lp(a) en insuliendosis getoon nie. Die oorblywende dertig persent pasiënte het Lp(a)-konsentrasies hoër as 10 mg/dL gehad, en het 'n duidelike korrelasie vertoon tussen daaglikse insuliendosis en Lp(a)-konsentrasie. Dit bied 'n moontlike verklaring waarom Ruotolo *et al.* (1991) nie in tipe I of tipe II diabetiese betekenisvolle verskille in apo(a)-konsentrasies gekry het in vergeleke met gepaarde kontroles nie. Hy stel dit dat apo(a) nie betekenisvol verhoog is in diabetiese wat nie proteïenurie en 'n matige glukemiese beheer het nie.

Die effek van die teenwoordigheid van mikroalbuminurie op Lp(a) is ook ondersoek. Kapelrud *et al.* (1991) vergelyk serumkonsentrasies Lp(a) in IDDM-pasiënte met en sonder mikroalbuminurie, en bevind dat dit tweevoudig verhoog is in lyers aan die toestand as in persone daarsonder. Hierdie resultate word deur Jenkins *et al.* (1991) ondersteun, wat dit stel dat IDDM-pasiënte 'n verhoogde risiko vir makrovaskulêre siekte het, wat verder verhoog word as die persoon chroniese proteïnurie en mikroalbuminurie het. Volgens Jones *et al.* (1989) vertoon pasiënte met mikroalbuminurie betekenisvol hoër konsentrasies LDL-c, VLDL-c, apo B, TG, VLDL-TG en fibrinogeen. Kardiovaskulêre risikofaktore is daarom reeds in pasiënte met mikroalbuminurie teenwoordig. Die verhoogde koronêre risiko in hierdie pasiënte kan moontlik ook die gevolg van verlengde blootstelling aan ander risikofaktore wees. Die faktore kon moontlik teenwoordig wees voordat renale beskadiging (nierskade) voorgekom het.

Renale siektes

Een van die komplikasie van diabetes mellitus (DM) is chroniese renale versaking (Guyton, 1986) wat by 30-40 % tipe I diabetese voorkom (Craighead, 1988). 'n Assosiasie met 'n verhoogde Lp(a) is gerapporteer (Rader & Brewer, 1992). Guillausseau *et al.* (1992) het die verspreiding van Lp(a) in IDDM- en nie-insulienafhanklike diabetes mellitus (NIDDM) -pasiënte met chroniese renale versaking vergelyk. Lp(a) was betekenisvol hoër in diabetese en nie-diabetese met renale versaking in vergeleke met kontroleproefpersone. Lp(a) kan daarom 'n bydrae lewer tot die verhoogde insidensie van aterosklerose in diabetese met renale versaking en in renale pasiënte. Hierdie pasiënte (diabetese sowel as nie-diabetese) vertoon dieselfde lipoproteïen-verspreidingspatrone as die verspreidingspatrone geassosieer met aterosklerose, naamlik 'n verhoogde LDL-c en TG, en 'n verlaagde HDL-c. Daar moet nog vasgestel word of diabetes 'n primêre effek op Lp(a) het, en of dit sekondêr is deurdat dit die niere beïnvloed (Rader & Brewer, 1992).

Pasiënte met chroniese renale ontoereikendheid en eindfase renale versaking het 'n verhoogde risiko vir vaskulêre siektes. Abnormaliteite in die plasmacholesteroltransport, byvoorbeeld 'n verlaagde HDL-c en tempo van cholesterol-oordrag vanaf die perifere selle na die lewer, kom voor (Dieplinger *et al.*, 1990). Lp(a) is volgens Black & Wilcken (1992) verhoog in pasiënte met eindfase renale versaking. Parra *et al.* (1987b) het Lp(a)-konsentrasies in 71 pasiënte wat hemodialiseer ter behandeling van chroniese renale versaking ondergaan het, bepaal. Ouderdom- en geslagsgepaarde kontroles is gelyktydig gemoniteer. Geen geslags- en ouderdomsverskille is in Lp(a) opgemerk nie (Parra *et al.*, 1987b). Die Lp(a)-konsentrasies in die pasiënte is ongeveer drie keer hoër as in kontroles, en meer as drie keer soveel pasiënte as kontroles het Lp(a)-konsentrasies bo 30 mg/dL (300 mg/L) vertoon, wat die persone in 'n hoër risikogroep vir KHS-ontwikkeling as gevolg van 'n verhoogde Lp(a)-konsentrasie plaas. Die moontlikheid bestaan dus dat 'n verwantskap tussen Lp(a)-konsentrasies en hemodialiseer, tesame met hipertriglisëridemie (HTG), wat die mees algemene lipiedabnormaliteit is wat as

gevolg van hemodialise ontstaan, 'n belangrike rol in die versnelling van aterosklerose in dié pasiënte kan speel (Parra *et al.*, 1987b).

Die apo(a)-polimorfisme en Lp(a)-konsentrasieverspreiding is deur Dieplinger *et al.* (1990) in pasiënte met chroniese renale ontoereikendheid gemoniteer, en met kontroles vergelyk. Geen betekenisvol verskillende frekwensies is vir die apo(a)-isoforme opgemerk nie. Die plasmakonsentrasies was egter ongeveer 2.5 keer hoër in pasiënte as in kontroles. Die verhoogde plasma Lp(a)-konsentrasies in renale eindfase versaking is daarom skynbaar nie die gevolg van verskillende isoformpatrone nie (Dieplinger *et al.*, 1990).

Tydens 'n latere soortgelyke studie bevind Dieplinger *et al.* (1993) dat ander, nie-genetiese faktore, wat verwant is aan renale ontoereikendheid, of ander gene naas die apo(a) strukturele geenlokus, verantwoordelik moet wees vir die hoë Lp(a)-konsentrasies. Renale versaking vorm skynbaar die primêre oorsaak vir verhoogde Lp(a), en nie andersom nie. Black & Wilcken (1992) rapporteer 'n studie waartydens Lp(a) gemoniteer is voor en ses maande na die afloop van 'n renale oorplanting. Die resultate toon dat apo(a) na die oorplanting betekenisvol afgeneem het. Die meganisme wat tot die verhoogde apo(a)-vlakke in renale dialise-pasiënte bydra, is onbekend. Dit is waarskynlik dat daar 'n verhouding tussen abnormale renale funksionering en die regulering van die Lp(a)-metabolisme bestaan. Daar is egter nog nie bewyse dat die niere self aan die metabolisme van Lp(a) deelneem nie. Glomerulêre ekskresie van apo(a) as moontlike verwyderingsmeganisme kan uitgesluit word, aangesien die partikel te groot is (300-800 kDa; Utermann *et al.*, 1987). Die moontlikheid dat apo(a)-fragmente tydens renale versaking kan akkumuleer, of dat tubulêre katabolisme kan plaasvind, kan nie uitgesluit word nie (Black & Wilcken, 1992).

2.2.7.3 Medikasie

Hipocholesterolemiese medikasie

Cholesterol moet verlaag word in individue met 'n verhoogde LDL-konsentrasie omdat dié partikel aterogene eienskappe het, en 'n verlaagde konsentrasie LDL-c die risiko vir miokardiale infarksie (MI) en dood verlaag (Hoeg *et al.*, 1986a). Cholesterolverlaging sluit hoofsaaklik metodes in om baie lae-digtheidslipoproteïencholesterol (VLDL-c) se sekresie te verminder, of om die katabolismetempo te versnel. VLDL-produkte word gedeeltelik gedegradeer om aanleiding te gee tot die vorming van onder andere IDL-c en LDL-c (Havel, 1989).

KONSERWATIEWE BEHANDELING

MASSAVERLIES

KILOJOULEBEPERKTE DIEET
GEPASTE DAAGLIKSE OEFENING
OPVOLGBESOEKE, MOTIVERING, INSKIKLIKHEID

LIPIDVERLAGENDE DIEET

BEPERK VERSADIGDE VETINNAME
VERVANG MET ONVERSADIGDE VETTE
VERVANG GEDEELTELIKE MET KOMPLEKSE
KOOHLIDRATE EN OPLOSBARE VESEL-VOEDSELSTOORTE
BEPERK DIEETCHOLESTEROL

BEHANDEL ONDERLIGGENDE OORSAKE

AEROBIESE OEFENING

FARMASEUTIESE BEHANDELING

SLEGS AS KONSERWATIEWE BEHANDELING ONSLIKSESVOL IS

VOOR MEDIKASIE VOORGESKRYF WORD
HERHAAL TC, TG, LDL-c EN HDL-c

GAAN VOORT MET DIEET

DIEET MOET OP LDL-WAARDE GEGROND WORD

FIGUUR 2.3'n Skematiese voorstelling van riglyne vir die behandeling van hiperlipidemieë.

TC = Totale cholesterol

TG = Triglisieriede

LDL = Lae digtheidslipoproteïencholesterol

HDL = Hoë digtheidslipoproteïencholesterol

Aangepas uit: Lewis *et al.*, 1992

Spesifieke medikasie kan aangewend word ter verlaging van spesifieke lipoproteïenkonsentrasies. Hipolipidemiese middels word in 5 afsonderlike klasse verdeel:

- * Nikotiensuur en derivate; neomisien
- * Galsuursekwestrante
- * Fibrate

- * Hidroksimetielglutariel koënsiem A reduktase inhibeerders (HMG koA RI of statiene)
- * Probucol

Elkeen van bogenoemde klasse medikasies se meganismes van werking, aanbevole dosisse, newe-effekte en resultate verkry met kliniese studies sal vervolgens bespreek word. Verskeie addisionele middels wat ook 'n effek op Lp(a) het, naamlik omega-3 vetsure, N-asetielsisteien (NAC) en die anaboliese steroïed stanozolol, sal ook bespreek word.

Stein (1989) beveel aan dat indien 'n verhoging in lae digtheidslipoproteïencholesterol (LDL-c) met laboratoriumtoetse bevestig is, die aanvanklike volgende stap dieetbehandeling is. Farmakologiese behandeling word aanbeveel indien 'n pasiënt nie die gewenste LDL-c na 'n tydperk van gereguleerde dieetinname bereik nie. Die eerste stap behoort behandeling met 'n galsuursekwestrant of met nikotiensuur te wees. Pasiënte moet geselekteer word vir 'n spesifieke behandeling op grond van ouderdom, geslag, ernstigheid van en tipe lipiedversteuring. In geval van onbevredigende resultate, word HMG koA RI aanbeveel (hierdie middels bevat die grootste vermoë om LDL-c te verlaag). Indien beide hierdie benaderings misluk, word kombinasiterapie aanbeveel, met die seleksie van medikasie afhanklik van die pasiënt se aanvaarding daarvan, effektiwiteit, newe-effekte en koste-effektiwiteit (Stein, 1989).

Volgens Scanu (1991) kan medikasie om Lp(a) te verlaag nog nie aanbeveel word nie. Die meeste lipiedverlagende middels het skynbaar geen effek op Lp(a) nie. Geen bewyse dat 'n verlaging in Lp(a) aanleiding tot 'n verlaagde koronêre risiko gee is al gerapporteer nie (Loscalzo, 1990; Rader & Brewer, 1992; Scanu, 1991b;). Deur die analogie met ander risikoverlagende studies, kan daar aangevoer word dat soortgelyke voordelige effekte sal voorkom (Loscalzo, 1990). Individue wat geïsoleerde verhogings in Lp(a) in die afwesigheid van koronêre hartvatsiekte (KHS) vertoon, is moeilik behandelbaar. Indien 'n individu 'n familiegeskiedenis van KHS het, moet behandeling sterk oorweeg word (Rader & Brewer, 1992).

* Nikotiensuur en neomisien

Nikotiensuur is 'n B-vitamiën wat terselfdertyd 'n sterk lipiedverlagende middel is (Assmann *et al.*, 1988). Dit word dikwels in kombinasie met neomisien gebruik (Marais, 1991). Neomisien is 'n bykans nie-absorbeerbare aminoglikosied antibiotikum met 'n wye spektrum van aktiwiteite (Kesäniemi & Grundy, 1984b). Dit word dikwels aangewend as behandelingsmiddel vir hipercholesterolemie, hipertriglisieridemie, en gemengde hiperlipidemie. Nikotiensuur is goedkoop en effektief (Marais, 1991). Die dosis is aanpasbaar na gelang van elke individuele pasiënt se respons op behandeling (Assmann *et al.*, 1988). Groot dosisse word meestal vereis (Marais, 1991). Verskeie newe-effekte met die gebruik van nikotiensuur is egter al gerapporteer. Dit sluit onder meer velgloede (Illingworth & Bacon, 1989), dispepsie (gastro-intestinale ongemak) (Marais, 1991) en jeukerigheid

(Assmann *et al.*, 1988) in. Ander gerapporteerde newe-effekte is hiperglukemie (belemmerde glukosetoleransie), hiperuremie, diabetes en jig (Marais, 1991), 'n verhoging in lewer-ensieme, acanthosis nigricans en cholestase. Die gloede kan verminder word deur ongeveer 'n uur voordat die nikotiensuur geneem word, aspirien te neem, of deur die middel sonder vloeistof aan die einde van 'n maaltyd te neem (Marais, 1991). Daar word ook aanbeveel dat behandeling met 'n lae dosis nikotiensuur, byvoorbeeld 0.25 g of 0.1 g vier keer/dag met maaltye, begin word. Die gloede word deur die effek van nikotiensuur op prostaglandiene veroorsaak (Assmann *et al.*, 1988). Die newe-effekte verminder met kontinue gebruik en verdwyn later volledig.

Voordelige effekte van nikotiensuur is 'n verlaging in VLDL- en LDL-produksie, 'n verlaging in trigliseriede (TG), Lp(a) en totale cholesterol (TC), en 'n verhoging in hoë digtheidslipoproteïencholesterol (HDL-c) (Assmann *et al.*, 1988; Marais, 1991). Hierdie effekte kom egter soms nie by hipertrigliseridemiese pasiënte voor nie. Tydens 'n dubbelblinde, ewekansige, plasebo-gekontroleerde oorkruisstudie met neomisien (2 g/dag) en niasien (3 g/dag) in kombinasie, het TC en LDL-c verlaag terwyl HDL-c verhoog het (Hoeg *et al.*, 1984). Corsetti *et al.* (1991) stel dit dat niasien en neomisien, en/of niasien en cholestipol, effektiewe Lp(a)-verlagende kombinasies vir individue met verhoogde Lp(a)-konsentrasies is. Neomisien (2 g/dag) verlaag LDL-c en Lp(a) met 23 en 24 % respektiewelik. Gekombineerde terapie met neomisien (2 g/dag) en niasien (3 g/dag) veroorsaak 'n 48 % afname in LDL-c, en 'n 45 % afname in Lp(a)-konsentrasies (Guraker *et al.*, 1985). Niasien toon in verskillende individue uiteenlopende effekte, maar vereis deurgaans groot dosisse (Scanu, 1991).

'n Meganisme van werking van niasien word deur Grundy *et al.* (1981) voorgestel, naamlik 'n afname in die TG-inhoud van VLDL-c en 'n reduksie in die lipoproteïengrootte eerder as die hoeveelheid lipoproteïenpartikels. Dit impliseer dat kleiner, cholesterolarme VLDL-c, wat 'n korter halfleeftyd in die lipiedkatabolisme-weg het, ontstaan. Die fraksionele kataboliese tempo (FKT) in VLDL-TG het dus verhoog. Al die bogenoemde faktore gee aanleiding tot die afnames in TC en VLDL-TG.

'n Moontlike meganisme waardeur neomisien LDL-c verlaag, is 'n afname in die hepatiese sintese van apo B. Apo B-sintese kan beïnvloed word deur intrasellulêre cholesterolkonsentrasies. 'n Afname in hepatiese cholesterol kan 'n korresponderende afname in apo B-sintese teweegbring. 'n Ander moontlike meganisme is 'n verhoogde verwydering van VLDL-oorblyfsels, of 'n toename in hepatiese B/E-reseptore. 'n Toename in B/E-reseptore op die lewersel kan nuut gesekreterde partikels met apo B as strukturele komponent vasvang voordat dit die plasma binnegaan (Kesäniemi & Grundy, 1984b).

* Galsuursekwestrante

Galsuursekwestrante sluit hoofsaaklik twee middels, naamlik cholesteramien en cholestipol in. Dit word veral in die behandeling van familiële hipercholesterolemie (heterosigote) in volwassenes en hipercholesterolemie in kinders aangewend. Die galsuursekwestrante word nie geabsorbeer nie (Assmann *et al.*, 1988), maar funksioneer soos volg: beide bind galsure in die spysverteringskanaal, wat tot die onderbreking van die enterohepatiese sirkulasie van galsure en verhoogde uitskeiding van suursteroïede in die feses lei. Dit gee aanleiding tot 'n afname in die galsuur-plasmapoelgrootte, 'n verhoogde hepatiese sintese van galsure vanuit cholesterol, en die uitputting van die hepatiese cholesterolpoel (Illingworth & Bacon, 1989). 'n Verhoogde LDL-reseptoraktiwiteit kom ook voor (Assmann *et al.*, 1988) deurdat die hoeveelheid reseptore op die lewerselmembrane toeneem, gepaardgaande met 'n toename in die lewercholesterolbiosintese (Illingworth & Bacon, 1989). TC verlaag met \pm 20-30 %, terwyl TG en HDL-c matig verhoog met die gebruik van dié middels (Assmann *et al.*, 1988). In teenstelling hiermee rapporteer Illingworth & Bacon (1989) dat HDL-c onveranderd bly of afneem, LDL-c en TC verlaag en TG verhoog.

Newe-effekte sluit onder andere konstipasie, gastro-intestinale ongemak, diaree, steatoree en ergere abdominale pyn in (Assmann *et al.*, 1988). 'n Algemene klag van die pasiënte is die growwe tekstuur van die middel (Marais, 1991). Galsuursekwestrante verminder die absorpsie van nutriënte en medikamente soos foliensuur, tiroksien, digoksin, warfarin, probucol, fibrates en vetoplosbare vitamien (Assmann *et al.*, 1988). Die aanbevole aanvangdosis is 'n halwe skeppie twee keer/dag, met 'n maksimumdosis van 3 skeppies twee keer/dag (Marais, 1991). Een skeppie cholesteramien is gelykstaande aan 9 g, en bevat 4 g aktiewe bestanddeel (MIMS Desk Reference, 1988/1989).

Lp(a) het volgens Morris (1990) onveranderd gebly ten spyte van cholesteramienbehandeling. Cholesteramien beïnvloed apo B betekenisvol, maar geen effek is op Lp(a) waargeneem nie. Die effektiwiteit van 'n verlaging in cholesterol ter voorkoming van progressie van KHS deurdat 24 g cholesteramien/dag ingeneem is, is met 'n dubbelblinde, plasebo-gekontroleerde studie ondersoek. Cholesteramien toon voordelige effekte op TC en LDL-c, HDL-c en die HDL:LDL-verhouding (Vessby *et al.*, 1982).

* Fibrate (Fenoksi-isobutiraat)

Die fibrates sluit beclobrate, bezafibraat, ciprofibraat, clofibraat, fenofibraat en gemfibrozil in (Assmann *et al.*, 1988). Fibrate veroorsaak oor die algemeen 'n verlaging in TC, LDL-c en TG, asook 'n verhoging in HDL-c (Marais, 1991).

Bimmermann *et al.* (1991) het die effek van deurlopend vrygestelde bezafibraat (400 mg) op die bloedlipiede en Lp(a) getoets, en bevind dat TC, TG en Lp(a) betekenisvolle afnames

getoon het. Bezafibraat het die beste respons gelewer in pasiënte met hoë basislyn Lp(a), hier gedefinieer as > 30 mg/dL, onafhanklik van die geslag en tipe hiperlipidemie van die spesifieke pasiënt (Bimmermann *et al.*, 1991). Volgens Jones *et al.* (1991) veroorsaak gemfibrozil 'n verlaging in TG- en Lp(a)-konsentrasies in tipe IIa hiperlipoproteïenemie. Tydens die "Helsinki Heart Study", waarin onder andere gepoog is om Lp(a) se waarde as koronêre voorspeller te bepaal, is die gemiddelde Lp(a)-konsentrasie in mans met of sonder KHS nie betekenisvol verskillend gevind in pasiënte behandel met gemfibrozil of 'n plasebo nie (Jauhiainen *et al.*, 1991a). Geen verandering in Lp(a)-konsentrasie is tydens behandeling met gemfibrozil oor 'n periode van agt weke opgemerk nie, maar 'n verhoging in HDL-c is wel gerapporteer (Børresen *et al.*, 1981). Volgens Frick *et al.* (1987) en Saku *et al.* (1985) verhoog gemfibrozil HDL-c moontlik deur die sintese daarvan te stimuleer.

Die meganisme van werking is nog nie volledig vasgestel nie. Die stimulering van die HDL-sintese word met verhoogde cholesteroltransport geassosieer. Skynbaar versnel die VLDL-katabolisme, wat lei na die afwaartse regulering van die hepatiese LDL-reseptore. 'n Verlaagde hepatiese opname van cholesterol en LDL-c volg (Saku *et al.*, 1985). 'n Verdere voorgestelde meganisme van werking is 'n verhoging in die aktiwiteit van lipoproteïenlipase (LPL), wat na 'n verhoogde katabolisme van VLDL-TG lei. Die oordrag van cholesterol na HDL-c word bevorder, en VLDL-produksie verlaag. Sommige klasse van die middels, byvoorbeeld clofibraat, verhoog die galekskresie van cholesterol (Assmann *et al.*, 1988).

Gemfibrozil is 'n middel wat goed verdra word met geen ernstige newe-effekte nie (Kesäniemi & Grundy, 1984a). Newe-effekte wat wel bekend is, is dispepsie en impotensie, terwyl langtermyn newe-effekte galstene, 'n verbygaande verhoging in lewer-ensieme, en stywe spiere is (Marais, 1991). Fibrate het 'n potensierende effek op warfarin (Assmann *et al.*, 1988) en ander orale anti-koagulante (Marais, 1991).

* **Hidroksimetielglutariel koënsiem A reduktase inhibeerdere (HMG koA RI of statiene)**

Hidroksimetielglutariel koënsiem A reduktase inhibeerdere (HMG koA RI) tree hoofsaaklik as cholesterol sintese-inhibeerdere op (Assmann *et al.*, 1988). Voorbeelde van die medikamente wat hieronder sorteer is mevastatien (compactin), lovastatien (mevinolin), simvastatien (sinvinolien, of volgens Illingworth & Bacon (1989) MK 733), epostatien (CS-514, SQ 31,000), pravastatien (Illingworth & Bacon, 1989), en SRI-62 320 (Assmann *et al.*, 1988). In SA is slegs simva- en pravastatien beskikbaar. Simvastatien en lovastatien verskil van mekaar met 'n enkele metielgroep wat 'n waterstofatoom vervang (Stalenhoef *et al.*, 1989). Algemene effekte van die statiene is 'n verlaging in TC (Assmann *et al.*, 1988), TG en LDL-c (Hoeg *et al.*, 1986b; Illingworth & Sexton, 1984; Walker, 1989), en 'n onveranderde HDL-c (Illingworth & Sexton, 1984), terwyl sommige navorsers 'n verhoging in HDL-c rapporteer (Walker, 1989; Hoeg *et al.*, 1986b).

Tydens 'n 12 weke, ewekansige, dubbelblinde studie deur Tikkanen *et al.* (1989), is die effek van gemfibrozil en simvastation in hipercholesterolemiese pasiënte getoets. Simvastation is in dosisse van 5-10 mg een keer/dag en/of 10-20 mg een keer/dag, en gemfibrozil in 'n konstante dosis van 600 mg twee keer/dag toegedien. Beide simvastation en gemfibrozil verlaag LDL-c, TG en TC, en verhoog HDL-c. Gemfibrozil was egter meer effektief om TG te verlaag. Steyn *et al.* (1991) het simvastation in primêre hipercholesterolemiese pasiënte op 'n cholesterolverlagende dieet getoets. 'n Uitwasperiode van vorige lipiedverlagende middels is toegelaat, gevolg deur 'n maand op 'n plasebo. Simvastation is hierna teen 10 mg met aandete toegedien. Na ses weke is die individue geherevalueer, en is die dosis verhoog na 20 of 40 mg na gelang van die TC-konsentrasie bereik. Na voltooiing van die ondersoek (24 weke) is bevind dat TC en LDL-c verlaag het, terwyl HDL en TG onveranderd gebly het.

Die statiene word die effektiefste geabsorbeer indien dit saam met 'n maaltyd ingeneem word. Nieuwe-effekte as gevolg van die gebruik van HMG koA RI is buitengewoon, maar indien dit wel voorkom, sluit dit dispepsie, lewer-ensiemveranderinge en spierpyne in. Pravastation is 'n hidrofiliese middel wat net so kragtig soos simvastation is, maar nie dieselfde nuwe-effekte het nie (Marais, 1991). Gevalle van verhoogde lens-ondeursigtigheid is gerapporteer, sodat daar aanbeveel word dat oftalmiese monitering plaasvind by basislyn en met ses maande intervalle. Aanbevole dosisse vir pravastation is 20 mg twee keer/dag en vir simvastation 20-40 mg/dag (Assmann *et al.*, 1988). Stalenhoef *et al.* (1989) rapporteer geen verskil in die effekte van simvastation in 'n enkele of verdeelde dosis nie. Vergelykings tussen verskillende dosisse HMG koA RI het geen verskille in effektiwiteit getoon nie (Kostner *et al.*, 1989).

HMG koA RI verminder cholesterol sintese, en veroorsaak die opwaartse regulering van lewer LDL-reseptore (Kostner *et al.*, 1989). Die volledige meganisme word deur Illingworth & Bacon (1989) soos volg voorgestel. Op 'n sellulêre vlak verlaag HMG koA RI die produksie van mevaloonsuur van HMG koA, en daarom ook cholesterol sintese. Dit veroorsaak 'n kompenenserende toename in die hoeveelheid hoë-affiniteit LDL-reseptore wat op die hepatosietmembrane uitgedruk word, met 'n gelyktydige toename van die LDL-katabolismetempo via die LDL-reseptor wat *de novo* sintese van cholesterol verder onderdruk (Goldstein & Brown, 1984). Die afname in die hepatiese poel van cholesterol word geassosieer met 'n afname in die tempo van VLDL- en LDL-produksie in die lewer.

Kostner *et al.* (1989) rapporteer 'n verrassende verhoging in Lp(a)-konsentrasies met HMG koA RI. Dit lei tot die voorstel dat hierdie middel 'n direkte effek op Lp(a)-sintese of katabolisme het, wat onafhanklik van die effek op die LDL-reseptor is. Lp(a) word, volgens Dahlen (1991) nie geaffekteer deur behandeling met HMG koA RI nie, terwyl Berg & Leren (1989) dieselfde verskynsel vir lovastation rapporteer. Dié resultate word ook ondersteun deur Rees (1991). Aanvullend hiertoe rapporteer Leren *et al.* (1988) dat selfs met die byvoeging van 8 g cholesteramien, geen effek op Lp(a) waargeneem is nie. Dit blyk dus uit die literatuur dat HMG koA RI nie Lp(a) beïnvloed nie (Berg & Leren, 1989; Dahlen, 1991; Leren *et al.*, 1988; Rees, 1991;) terwyl Kostner *et al.* (1989) 'n toename gerapporteer het.

* Probucol

Probucol is 'n cholesterolverlagende middel met 'n matige effektiwiteit. Die aanbevole dosis is 0.5 g twee keer/dag (Assmann *et al.*, 1988). Die middel word swak geabsorbeer en akkumuleer gevolglik in vetweefsel (Marais, 1991), en in die kern van die lipoproteïenpartikel (Assmann *et al.*, 1988). Die partikelstruktuur verander as gevolg van dié akkumulاسie, en sellulêre opname versnel. Hierdie opname is onafhanklik van die LDL-reseptore, wat aanleiding daartoe gee dat dit 'n effektiewe werking toon in familiële hipercholesterolemiese (FH)-pasiënte, veral ook in homosigote (Assmann *et al.*, 1988). Gerapporteerde nuwe-effekte is 'n gevoel van opgeblasenheid, koliek, diaree (Marais, 1991) en 'n verlaging in die QT-interval van 'n elektrokardiogram (EKG) kan ook voorkom (Tobert, 1987). Verkreë effekte met probucol is 'n verlaging van TC, LDL-c (Marais, 1991) en HDL-c (Maeda *et al.*, 1989b). Die verlaging in HDL-c is ongewens, maar daar is min bewyse dat aterosklerose deur die verskynsel bevorder word (Assmann *et al.*, 1988). Geen konstante effek op Lp(a) is met probucol waargeneem nie (Maeda *et al.*, 1989b). Xanthomas en tendons verbeter met probucol-behandeling. Probucol is 'n sterk anti-oksidadant wat LDL-oksidasie kan verhoed, en moontlik sodoende 'n anti-aterosklerotiese rol speel (Assmann *et al.*, 1988).

* Visolie (Omega-3-vetsure)

Die omega-3-vetsure (VS) word in visolies gevind, en is in groot dosisse effektief om hipertriglisëridemie (HTG) te behandel as dit die gevolg van verhoogde VLDL-c is. Die meganisme van werking is 'n verlaging in die VLDL-produksie. Die risiko vir trombose word deur verandering van die prostaglandienmetabolisme verlaag. Die normale aanbevole dosis is 5-10 g twee keer/dag (Assmann *et al.*, 1988).

Die effek van korttermyn-supplementering met n-3 VS'e op Lp(a) is deur Berg Schmidt *et al.* (1991) in gesonde mans en in pasiënte met 'n hoë koronêre risiko ondersoek, terwyl langtermyn-effekte en die dosisrespons op Lp(a) in gesonde vrywilligers ondersoek is. Resultate dui daarop dat Lp(a) onveranderd bly met n-3 VS-supplementering, ongeag die spesifieke proefgroep, dosisgrootte of duur van supplementering. In gesonde vrywilligers het Lp(a) wel betekenisvol afgeneem by persone met hoë basislyn Lp(a)-konsentrasies (> 20 mg/dL). Na ses weke van supplementering is geen verandering in Lp(a) opgemerk nie. Drie maande nadat supplementering gestaak is, het Lp(a) weer begin verhoog. Geen verskil in Lp(a)-konsentrasie is opgemerk tussen Lp(a) op dié tydstip en die basislynwaardes nie. Die moontlikheid bestaan egter dat die n-3 VS inname oor lang periodes Lp(a) wel kan verlaag (Berg Schmidt *et al.*, 1991).

* Immuno-onderdrukkende middels

Farmer *et al.* (1991) het die effek van immuno-onderdrukkende middels (prednisoon, azatioprien, siklosporien) op Lp(a)-konsentrasies na afloop van 'n hart-oorplanting ondersoek. Resultate het getoon dat TC, HDL-c, LDL-c, TG, apo A-1 en apo B-100 toegeneem het. Teenstellend hiermee het Lp(a) vanaf 11.7 ± 1.7 na 6.8 ± 1.1 mg/dL afgeneem. Die medikamente het moontlik verlagende effekte op Lp(a) deurdat dit die sintese verlaag of die katabolisme versnel. Die middels, veral waarskynlik cyclosporine en prednisone, meng in met die kaskade van sellulêre immune-aktivering en met sitokiniene wat lei tot inflammasie. Lp(a)-sintese word miskien volgens hierdie weg geïnhibeer. 'n Ander moontlike meganisme is die sekwestrering van die lipoproteïene deur immune-gemedieerde versteuring van die koronêre endoteel. Indien hierdie voorgestelde meganisme korrek is, sal 'n verlaging in Lp(a) met 'n verhoogde deponering in die arteriële wande geassosieer word. Die gevolg hiervan is verlaagde fibrinolise, 'n groter moontlikheid vir trombose, en 'n gevolglike miokardiale infarksie (MI) (Farmer *et al.*, 1991).

Teenstellend hiermee rapporteer Black & Wilcken (1992) 'n studie met renale oorplantingspasiënte waar cyclosporine toegedien is. Lp(a) is tydens die verloop van die studie gemoniteer. Geen betekenisvolle korrelasies is tussen apo(a) en cyclosporine, of tussen die apo(a)-konsentrasie en die dosis immuno-onderdrukkende middels gevind nie.

* N-asetielsisteïene (NAC)

N-asetielsisteïene (NAC) is 'n mukolitiese middel wat disulfiedverbindings splyt (Gavish & Breslow, 1991; Kroon *et al.*, 1991). Kroon *et al.* (1991) bevind dat plasma Lp(a)-konsentrasies nie deur NAC-toediening verander word nie. 'n Verdubbelde dosis het ook geen effek op Lp(a) gehad nie. In pasiënte met hoë plasma Lp(a)-konsentrasies is 'n klein betekenisvolle afname gevind. NAC het daarom waarskynlik 'n beperkte kapasiteit om Lp(a) te verlaag, en is nie klinies van betekenis nie (Kroon *et al.*, 1991). Hierdie resultate word deur Stalenhoef *et al.* (1991) ondersteun. Hulle het twaalf pasiënte met onderskeidelik 2 en 4 g NAC behandel. In pasiënte met basislynwaardes van Lp(a) groter as 40 mg/dL, lewer NAC 'n klein betekenisvolle verlaging in Lp(a), maar die waarde bly steeds verhoog. In gesonde kontrolepersone toon NAC geen effek op Lp(a) nie. Die effek van NAC op Lp(a)-dissosiasies is voorts *in vitro* getoets. Betekenisvolle assosiasies word net by dosisse hoër as 0.8 mg/mL serum gevind. Baie hoë dosisse NAC sal dus aangewend moet word om apo(a) vanaf die LDL-partikel te dissosieer. Verdere studies word aanbeveel voordat NAC aangewend kan word ter behandeling van verhoogde Lp(a)-konsentrasies (Stalenhoef *et al.*, 1991). Die kliewing van die kovalente disulfiedband tussen die apo(a)-apo B kompleks kan die oorspronklike fisies-chemiese eienskappe van LDL herstel. So word die Lp(a)-konsentrasies verlaag, en die aterogene natuur van Lp(a) beperk. Die vereiste voorgeskrewe dosis is twee keer hoër as die normale dosis vir mukolitiese terapie en werking (1.2 g NAC)

(Kroon *et al.*, 1991). As NAC nie apo(a)-sintese affekteer nie, word daar voorgestel dat apo(a), wat nie aan apo B verbind is nie, 'n vinniger katabolisme ondergaan (Gavish & Breslow, 1991).

* Stanozolol

Albers *et al.* (1984) het die effekte van die anaboliese steroïed stanozolol op Lp(a) bepaal. Normolipidemiese en post-menopousale osteoporoselyers is as proefpersone gebruik. Na ses weke van behandeling het Lp(a) verlaag met 65 ± 23 % (Gem \pm SA). Vyf weke nadat die behandeling gestaak is, herstel die vlakke weer na basislynwaardes. Alhoewel versigtigheid gehandhaaf moet word in die gebruik van dié middel vir langtermynbehandeling, kan 'n verlaging in Lp(a) na stanozololbehandeling moontlik koronêre risiko verlaag.

2.2.7.4 LDL-Aferese

LDL-aferese is 'n ingrypende tegniek (Scanu & Fless, 1990) waartydens LDL-c en Lp(a) kwantitatief deur 'n ekstrakorporeale proses uit plasma verwyder word. Die metode word op die partikel se presipitasie-reaksie met heparien by 'n pH van 5.12 gebaseer (Armstrong *et al.*, 1989). Daar word, volgens Ritter *et al.* (1990), onderskeid getref tussen twee tipes aferese, naamlik immuno-absorpsie en HELP-LDL-aferese (heparien geïnduseerde ekstrakorporeale LDL-presipitasie). Verlagings wat met HELP-LDL-aferese vir pre- en postbehandelings gerapporteer is, is 64 % en 62 % vir LDL-c en Lp(a) respektiewelik (Armstrong *et al.*, 1989). Ritter *et al.* (1990) rapporteer verlagings in Lp(a)-konsentrasies van 45 % en 58 % met immuno-absorpsie en HELP-LDL-aferese. Sodra die pasiënt in 'n ewewigstaat is, word die Lp(a)-konsentrasie nie verder verlaag na behandeling vir 'n verdere tydperk van ongeveer 'n jaar nie. Dieselfde neiging is vir LDL-c gerapporteer (Ritter *et al.*, 1990). Die HELP-LDL-aferese metode is 'n weeklikse behandeling wat nie heeltemal geskik vir pasiënte met hoë plasma Lp(a)-vlakke en geen geskiedenis van KHS is nie (Scanu & Fless, 1990). In ag genome dat 'n verhoogde Lp(a) geassosieer word met 'n verhoogde koronêre risiko (Rees, 1991), en dat LDL-c die hoof-aterogene lipoproteïen in bloed is (Savolainen *et al.*, 1991), kan die eliminerings van beide hierdie partikels vir pasiënte met KHS voordelig wees (Armstrong *et al.*, 1989).

2.2.7.5 Ouderdom en lipoproteïen(a) (Lp(a))

Verskeie studies waarin die effek van ouderdom op Lp(a) bestudeer is, het geen betekenisvolle effekte gevind nie (Albers *et al.*, 1974; Genest *et al.*, 1991; Mbewu & Durrington, 1990; Murai *et al.*, 1986).

Sandkamp *et al.* (1990) het Lp(a) in manlike oorlewendes na miokardiale infarksie (MI) en in ouderdom-gepaarde kontroles as deel van die PROCAM-studie gekwantifiseer. Lp(a) is nie deur ouderdom beïnvloed nie. Tydens hierdie ondersoek na die effek van veroudering op Lp(a) in 20 tot 45-jarige mans, het Lp(a) onveranderd gebly (Sandkamp *et al.*, 1990). Hierdie resultate word deur Seidel *et al.* (1991), wat geen verskille in Lp(a)-konsentrasies tussen alle ouderdomsgroepe (vanaf 20 tot 95-jariges) opgemerk het nie, bevestig.

Lp(a) is in 54 pasgebore babas met behulp van naelstring-bloedmonsters deur Seidel *et al.* (1991) gemoniteer. Konsentrasies van onder 5 mg/dL is in alle monsters gevind. By verdere ondersoek is 'n kontinue styging vir die eerste halfjaar na die geboorte gevind. 'n Konstante toestand wat tot en met puberteit duur is na hierdie periode bereik. 'n Tweede styging in waardes is hierna gerapporteer, totdat 'n konsentrasie op 20-jarige ouderdom bereik is wat konsentrasies in volwassenes weerspieël. Geen verdere ouderdomsverwante invloede is hierna tot op 95-jarige ouderdom gevind nie (Seidel *et al.*, 1991). Van Biervliet *et al.* (1991) bevind tydens 'n soortgelyke studie dat Lp(a) by pasgeborenes betekenisvol verhoog tot ongeveer 7 dae na geboorte. 'n Verdere volgehoue styging tot op ongeveer 180 dae volg, in teenstelling met apo B wat na 7 dae 'n plato bereik. Sommige babas toon betekenisvolle stygings in Lp(a) in die periode van een tot drie maande. Wang *et al.* (1992) voer aan dat Lp(a)-konsentrasies soos gevind in die eerste lewensweek met behulp van liniêre regressie korreleer met konsentrasies soos gevind op 8.5 maande. 'n Ongeveer tweevoudige verhoging in konsentrasies is in hierdie tydsinterval gevind. Sandholzer *et al.* (1992) lê klem daarop dat Lp(a), onafhanklik van ouderdom, 'n voorspeller van KHS is.

Kontrasterend met bogenoemde studies, rapporteer Jiao *et al.* (1992) dat Lp(a) wel met ouderdom verander. 'n Toename in Lp(a) tussen die ouderdom 45 tot 59 jaar is opgemerk. Lp(a)-konsentrasies in gesonde proefpersone bo 45-jarige ouderdom is betekenisvol hoër as in gesonde proefpersone jonger as 45 jaar (Jiao *et al.*, 1992). Die "Bogalusa Heart Study" het bevind dat Lp(a) in jonger kinders (8 - 10 jarig) laer was as in kinders tussen 11 en 17 jaar. Schriewer *et al.* (1984) en Srinivasan *et al.* (1991) noem dat die verwantskap tussen ouderdom en Lp(a) net betekenisvol is in ouer blanke vrouens. Die algehele effek van ouderdom is daarom skynbaar weglaatbaar klein (Srinivasan *et al.*, 1991).

2.2.7.6 Geslag

'n Klein betekenisvolle geslagsverskil in Lp(a) is deur Srinivasan *et al.* (1991) gerapporteer. Vroue het hoër waardes as mans gehad. Heinrich *et al.* (1991) bevind in die PROCAM-studie dat Lp(a) betekenisvol hoër in post-menopousale as in pre-menopousale vroue is. 'n Beter algemene lipiedprofiel (laer TC en LDL-c) is in pre- as in post-menopousale vroue met vergelykbare ouderdomme gevind (Matthews *et al.*, 1989). 'n Betekenisvol hoër frekwensie verhoogde Lp(a) is in post-menopousale vroue opgemerk (Schriewer *et al.*, 1984). Vroue toon 'n besliste verhoging in Lp(a) vanaf ongeveer 40 tot 50 jarige ouderdom, wat ongeveer

saamval met die tyd wanneer menopouse 'n aanvang neem (Schriewer *et al.*, 1984; Heinrich *et al.*, 1991). Teenstellend hiermee voer Seidel *et al.* (1991) aan dat geslag geen effek op Lp(a) vanaf ouderdom 20 tot 95 jaar het nie. Genest *et al.* (1991) rapporteer dat Lp(a) geen betekenisvolle konsentrasieverskille in mans en/of vroue met KHS toon nie. 'n Verskil is ook nie opgemerk tussen kontrolemans en -vroue nie (Wiklund *et al.*, 1990). Soma *et al.* (1991) merk ook geen geslagsverwante verskille in Lp(a) op nie.

Verskeie ander outeurs kon ook geen betekenisvolle verskille in Lp(a) van gesonde proefpersone (Albers *et al.*, 1974; Mbewu & Durrington, 1990; Soma *et al.*, 1991), KHS- of beroerte pasiënte vind nie (Jiao *et al.*, 1992). Die apo(a)-tipe is onafhanklik van geslag (Sandholzer *et al.*, 1992). Murai *et al.* (1986) ondersteun bogenoemde met 'n bevinding dat die verspreiding van persone met 'n lae Lp(a)-konsentrasie van ≥ 17 mg/dL bykans dieselfde in beide geslagte is. Schriewer *et al.* (1984) stel dit dat beide mans en vroue 'n skewe verspreiding vir Lp(a) vertoon. Die verhouding persone met Lp(a) bo 30 mg/dL (0.3 g/L) verhoog met die aanvang van menopouse vanaf 4.1 % na 11.3 % (Schriewer *et al.*, 1984).

Die natuurlike menopouse en ouderdom korreleer positief met mekaar. Soos reeds genoem het die natuurlike menopouse 'n nadelige effek op die lipiedmetabolisme (Matthews *et al.*, 1989). In 'n studie waartydens die verhouding tussen die menopouse en die koronêre risiko vergelyk is, het Colditz *et al.* (1987) die volgende resultate gevind: vroue met 'n natuurlike menopouse, en wat nog nooit hormoonvervangingsterapie gebruik het nie, het nie 'n verhoogde koronêre risiko getoon in vergelyke met pre-menopousale vroue nie. Vroue wat 'n bilaterale oöforektomie (chirurgiese verwydering van die ovarium) ondergaan sonder estrogeenbehandeling, vertoon egter 'n verhoogde koronêre risiko. Hierdie verhoogde risiko kan deur hormoonvervangingsterapie verhoed word (Colditz *et al.*, 1987).

2.2.7.7 Hormoonbehandeling

Verskeie epidemiologiese studies lewer bewyse dat vroulike hormone beskermende effekte teen die ontstaan van trombotiese vaskulêre siektes het (Winkler, 1992). Estrogeen se beskermende effek teen die ontwikkeling van kardiovaskulêre siektes is deur Barrett-Connor & Bush (1991) ondersoek. Tussen puberteit en die menopouse varieer serum-estrogeen- en -progesteron deur die menstruele siklus. As estrogeen die risiko vir KHS verminder, sal 'n laat menarg, of 'n vroeë menopouse (bekend as 'n estrogeen-arme fase), met min blootstelling aan endogene estrogeen die risiko vir hartsiekte verhoog (Barrett-Connor & Bush, 1991).

Hormoonvervangingsterapie is effektief om menopousale simptome te behandel, en help om hartvatsiekte via verhoging in HDL-c, asook osteoporose, te verminder (Farish *et al.*, 1991). Die behandeling word normaalweg saamgestel uit 'n estrogeen of estrogeen-progesteronkombinasie (Farish *et al.*, 1991) in hoog genoeg dosisse om ovulasie te voorkom (Barrett-Connor & Bush, 1991).

Hormoonvervangingsterapie kan ook voordelig teen progressie van koronêre hartsiekte wees deurdat dit fibrinolitiese aktiwiteit induseer, sonder gelyktydige koagulasie-aktivering. Koagulasie-aktiwiteite word gekorreleer met die estrogeendosis, terwyl fibrinolitiese aktiwiteite onafhanklik van die estrogeendosis is, en selfs deur baie lae estrogeendosisse verhoog word (Winkler, 1992). Daar is egter bevind dat orale kontraseptiewe middels 'n verhoogde risiko vir KHS in ouer pre-menopousale vroue veroorsaak. Die verhoogde risiko wat aan estrogeen gekoppel word, word toegeskryf aan die hormoon se trombo-emboliese effek (Barrett-Connor & Bush, 1991). Albers *et al.* (1975) rapporteer dat orale voorbehoedmiddels geen effek op Lp(a) het nie.

Hiraga *et al.* (1992) rapporteer 'n geval van 'n manlike FH (familiële hipercholesterolemiese)-pasiënt met NIDDM wat met estrogeenterapie behandel is vir prostaatkanker. Lp(a) is met hierdie behandeling merkbaar verlaag (ongeveer 80 %), terwyl LDL-c verlaag en HDL-c toegeneem het. Soma *et al.* (1991) het post-menopousale vroue se plasma Lp(a)-konsentrasies gemoniteer om te bepaal of hormoonvervangingsterapie 'n invloed het. Lp(a) het in elke pasiënt na behandeling afgeneem, en so gebly. Die estrogeen-progesteronkombinasie het 'n afname in LDL-c en 'n toename in HDL-c, met 'n gelyktydige afname in Lp(a) veroorsaak. Die post-menopousale vroue se kardiovaskulêre risikoprofiel het dus verbeter (Soma *et al.*, 1991). Dit blyk daaruit dat die estrogeenstatus in vroue moontlik 'n invloed op plasma Lp(a)-konsentrasies het (Rader & Brewer, 1992).

Die effektiwiteit van 'n orgidektomie (verwydering van 'n testis) in vergeleke met estrogeenbehandeling op Lp(a) is deur Henrikssen *et al.* (1992) bestudeer. Ses maande na die aanvang van die estrogeenterapie het Lp(a) 'n afname van ongeveer 50 % getoon, terwyl die orgidektomie tot 'n 20 % toename in Lp(a) gelei het. Estrogeenbehandeling veroorsaak verder 'n afname in LDL-c van 30 %, en 'n 60 % toename in HDL-c. Geen verwantskappe kon tussen die veranderinge in LDL-c en Lp(a) gevind word nie. Geen verwantskappe is tussen die mate van verandering in Lp(a) en die apo(a)-fenotipe gevind nie.

Laplaud *et al.* (1989) rapporteer seisoenale veranderinge in Lp(a) in die Europese krimpvarkie. Hierdie veranderinge verloop parallel aan veranderinge wat in serum testosteroonvlakke opgemerk is. So verlaag Lp(a) met ongeveer 50 % in die periode van Januarie tot Februarie, terwyl testosteroonkonsentrasies self 'n tienvoudige toename getoon het.

Hormoonvervangingsterapie met 'n androgene progesteron (norethisterone) toon 'n 47 % verlaging in Lp(a) na 2 maande van behandeling (Farish *et al.*, 1991). Die grootste afname is deur pasiënte met die hoogste basislynwaardes getoon (Farish *et al.*, 1991).

Geslagshormone, veral estrogeen, oefen skynbaar 'n regulatoriese rol op Lp(a) uit (Henrikssen *et al.*, 1992). Alhoewel verskeie moontlike meganismes waardeur estrogeen 'n voordelige effek op koronêre risiko kan uitoefen bekend is (effekte op die lipied- en koolhidraatmetabolisme, koagulasie en bloeddruk) (Barrett-Connor & Bush, 1991), is die spesifieke werking op Lp(a) nog spekulatief. Henrikssen *et al.* (1992) voer aan dat estrogeen

moontlik 'n verhoogde verwydering van Lp(a) veroorsaak. Geen bewyse is nog gelewer vir die bestaan van 'n estrogeen-geïnduseerde reseptor, spesifiek vir Lp(a) nie. Sintese-inhibering van Lp(a) deur estrogeen is 'n verdere moontlikheid, maar verdere ondersoek word vereis ter bevestiging van so 'n meganisme (Hiraga *et al.*, 1992). Armstrong *et al.* (1990) rapporteer dat Lp(a)-afbraak in geperfuseerde rotlewers gestimuleer is deur die byvoeging van estrogeen. Die stimulasie is minder as wat vir LDL-c waargeneem is. Estrogeen het egter 'n toename in hepatiese LDL-reseptoraktiwiteit veroorsaak. Die verlaagde interaksie van Lp(a) in vergelyke met LDL-c op die LDL (B/E)-reseptor in die lewer, lei na die minder effektiewe verwydering van Lp(a) uit die sirkulasie in individue met hoë reseptoraktiwiteit op die lewerselle. Dié verskynsel kan deur die hoë mate van nie-spesifieke interaksie met selle aanleiding tot ekstrasellulêre akkumulاسie gee, wat 'n bydrae tot Lp(a) se aterogene karakter kan lewer (Harkes *et al.*, 1988).

2.2.7.8 Etnisiteit

Volgens Sorrentino *et al.* (1992) is etnisiteit 'n betekenisvolle onafhanklike veranderlike vir Lp(a), en dra dit ongeveer 9 % tot die variasie in Lp(a)-serumkonsentrasies by (Srinivasan *et al.*, 1991).

Die frekwensieverspreiding van Lp(a) in blankes is skeef na die linkerkant (Dahlen *et al.*, 1986). Swartes vertoon hoër Lp(a)-konsentrasies as blankes (Parra *et al.*, 1987a; Sorrentino *et al.*, 1992;). Srinivasan *et al.* (1991) stel dit dat Lp(a)-konsentrasies 1.7 keer hoër is in swartes. Frekwensiehistogramme van nie-blankes vertoon 'n klokvormige verspreiding (Guyton *et al.*, 1985). Die kardiovaskulêre patogenesisiteit van Lp(a) is, ten spyte van die hoër Lp(a)-konsentrasies, nie betekenisvol groter in swart pasiënte nie (Sorrentino *et al.*, 1992).

Guyton *et al.* (1985) voer aan dat daar bevind is dat swartes nie noodwendig 'n groter en vinniger aterosklerotiese progressie toon nie. Ander faktore kanselleer waarskynlik die progressie van die aterosklerotiese proses en die patogenesisiteit van Lp(a). Vermaak *et al.* (1991) rapporteer dat 'n hoë voorkoms van bekende KHS-risikofaktore, byvoorbeeld hipertensie, obesiteit en rook, in verwesterse swartes opgemerk is. Ten spyte hiervan is KHS egter steeds 'n rareiteit in verwesterse swartes. Die lipiede van blanke en swart babas is tydens 'n studie deur Vermaak *et al.* (1991) vergelyk. Daar is bevind dat die swart babas laer vlakke TC, LDL-c en apo B vertoon as blanke babas. 'n Soortgelyke bevinding is gemaak nadat hierdie faktore ook in jong blanke en swart Afrikanermans ondersoek is. Swartes vertoon verder ook hoër HDL en apo A-1, laer homosisteïen en koagulasiefaktor V11. Die gevolgtrekking waartoe gekom word is dat swartes biochemies minder responsief is op 'n aterogeniese dieet as blankes. Hierdie verskille is al by geboorte teenwoordig (Vermaak *et al.*, 1991).

Teenstellend hiermee rapporteer Srinivasan *et al.* (1991) en Sorrentino *et al.* (1992) 'n frekwensieverspreiding na links vir swartes. Sandholzer *et al.* (1991) beklemtoon dit dat ander faktore as die polimorfismegrootte die Lp(a)-konsentrasies in Sudanese swartes bepaal.

Sandholzer *et al.* (1991) bepaal die Lp(a)-konsentrasies en isoformfrekwensie in sewe etniese groepe, naamlik Tiroliërs, Yslanders, Hongare, Maleisiërs, Chinese, Indiërs en swart Sudanese. Gemiddelde Lp(a)-konsentrasies was hoogs betekenisvol verskillend tussen die verskillende bevolkings. Die Chinese bevolking het die laagste gemiddelde konsentrasie (7.0 mg/dL) getoon, met die Sudanese die hoogste konsentrasie (46 mg/dL). Die verskille in die apo(a)-alleelfrekwensie bied nie alleen 'n verduideliking vir die Lp(a)-vlakke in die verskillende bevolkings nie. Die S2- en S3-isoforme is skynbaar meer frekvent in Westerse bevolkings, en die S4-isoform het 'n hoër frekwensie in die Chinese, Indiërs en Sudanese (nie-Westerse bevolkings). Apo(a)-fenotiep- en -alleelfrekwensies was betekenisvol verskillend tussen die verskillende bevolkings. Die effek van spesifieke isoforme op Lp(a) was egter nie betekenisvol verskillend tussen die verskillende bevolkings nie. Lp(a) was byvoorbeeld, vir dieselfde fenotiep, ongeveer twee keer so hoog in die Indiërs, en verskeie kere verhoog in die Sudanese in vergelyking met die Kaukasiërs. Die inverse verhouding tussen die molekulêre gewig van die apo(a)-isoforme en Lp(a)-konsentrasies is nie uniek in Westerse Kaukasiese bevolkings nie, maar kom in elke etniese groep voor (Sandholzer *et al.*, 1991).

Murai *et al.* (1986) rapporteer 'n soortgelyke verspreiding vir die Japanese bevolking as wat in die blanke bevolking gevind is. 'n Geenfrekwensie van 0.083 is vir Lp(a) in Japanese gevind (Morton *et al.*, 1978), terwyl 'n positiewe reaksie met dubbel-diffusie in 32.3 % gesonde Japanese gevind is (Murai *et al.*, 1986). Chinese wat woonagtig in Singapoer, maar wel van Chinese oorsprong is, toon verspreidings wat na links geleë is. Waardes gevind is wel laer as vir blankes (Sandholzer *et al.*, 1992). Volgens die literatuur het die swartes die hoogste Lp(a), gevolg deur die blankes, met die laagste Lp(a)-konsentrasies in die Chinese bevolking.

2.2.7.9 Chirurgie

Verskeie navorsers aanvaar dat na chirurgie en met stressituasies, veranderinge in die TG, TC, vrye vetsure (VVS) en apolipoproteïen-konsentrasies voorkom (Genest *et al.*, 1990). Farmer *et al.* (1991) meen dat hierdie veranderinge multi-faktoriaal van aard is. Kawade *et al.* (1984) rapporteer dat Lp(a) binne enkele dae na chirurgie verhoog het, 'n maksimum op 5 tot 10 dae na die operasie bereik het, en teruggekeer het na die basislynwaardes binne 'n maand na chirurgie. Nadat pasiënte 'n hartoorplanting ondergaan het, is merkbare veranderinge in die lipoproteïene en lipiedprofile opgemerk. Lp(a) het met meer as 40 % verlaag in die periode na die oorplanting (Farmer *et al.*, 1991). Daar moet in ag geneem word dat tydens orgaanoorplantings, pasiënte normaalweg met immuno-onderdrukkende middels behandel word. Hierdie middels kan self ook 'n effek op serum Lp(a) hê (Vergelyk Immuno-onderdrukkende middels, 2.2.7.3).

Die veranderinge in lipiede en lipoproteïene is in 22 pasiënte wat hartchirurgie ondergaan het deur Sgoutas *et al.* (1992) gemoniteer. Daar is bevind dat met die aanvang en tydens die kardiopulmonêre omleiding, betekenisvolle afnames van alle lipiede, behalwe Lp(a), voorgekom het. Herstel na die basislynwaardes is binne 72 uur in TC, TG, HDL-c en albumien waargeneem. Apo A-1 en apo B het tot ongeveer 72 uur post-operatief onder die basislynvlakke gebly. Lp(a) vertoon 'n verdubbeling tydens die kardiopulmonêre omleiding, en bly post-operatief ook verhoog (Sgoutas *et al.*, 1992).

Maeda *et al.* (1989a) voer aan dat Lp(a) in sommige situasies as 'n akute fase proteïen kan optree. Na chirurgie en MI verhoog akute fase proteïene vinnig en merkbaar. Dieselfde neiging is in Lp(a) in pasiënte na akute MI-aanvalle en na chirurgie gevind. In beide groepe het dieselfde tydspanne verloop voordat die akute fase-proteïene maksimale vlakke bereik het. Lp(a) het in die MI-groep betekenisvol langer as in die post-operatiewe groep geneem om maksimum waardes te bereik. Die moontlikheid bestaan daarom dat Lp(a) 'n akute fase reaktant is, en 'n belangrike rol in weefselherstel kan speel.

Lp(a)-verspreiding kan na chirurgie ook twee ander verspreidingspatrone vertoon:

- i. Lp(a)-konsentrasies verhoog na die operasie, en styg verder vir ongeveer nog 'n maand (Kawade *et al.*, 1984). Hierdie pasiënte het verlengde kliniese simptome, en het dikwels ernstige komplikasies.
- ii. In ander gevalle neem konsentrasies af na bykans onopspoorbare vlakke, parallel met 'n verlaging in TC. Hierdie verskynsel is dikwels die gevolg van lewer-disfunksionering, wat die pasiënte se prognose verswak (Kawade *et al.*, 1984; Maeda *et al.*, 1989a).

Dit is onbekend of hierdie veranderinge in Lp(a) aan 'n verhoogde sintese, 'n verlaagde verwyderingstempo, of 'n kombinasie van beide te wyte is. 'n Ander moontlike meganisme is 'n verspreiding van Lp(a)-partikels tussen die ekstra- en intravaskulêre ruimtes (Maeda *et al.*, 1989a).

2.2.7.10 Swangerskap

Zechner *et al.* (1986) het die veranderinge in plasma Lp(a) tydens swangerskap gemeet. Plasma Lp(a) en TC, sowel as apo B is met 4 tot 6-week intervalle tydens die swangerskap en post-partum gemeet. Plasma Lp(a) het 'n geleidelike styging tydens die eerste trimester van die swangerskap getoon, en het 'n maksimum in die middel van die tweede trimester bereik. Maksimale Lp(a)-konsentrasies is in die negentiende week van die swangerskap gemeet. Waardes het hierna weer gedaal totdat basislynwaardes met die geboorte van die babas bereik is. 'n Konstante waarde is daarna tot ongeveer ses maande na die geboorte verkry. Apo B en TC het betekenisvol verhoog tydens die swangerskap, maar het geen oorvleueling met Lp(a) getoon nie.

2.2.7.11 Die effek van dieet op lipoproteïene(a) (Lp(a))

Verskeie outeurs rapporteer dat dieet-intervensie nie Lp(a)-konsentrasies verander nie (Maeda *et al.*, 1989b; Morris, 1990; Wiklund *et al.*, 1990). 'n Hoë cholesterol-dieet is vir 'n tydperk van 28 dae aan twee individue toegedien, en die veranderinge in Lp(a)-konsentrasies gemoniteer. Alhoewel apo B-konsentrasies tydens die cholesterol-dieet dramaties verhoog het, het die Lp(a) konstant gebly (Albers *et al.*, 1977). Krempler (1980) het 'n gesonde individu vir vier dae op 'n lae vet-dieet geplaas om chilomikronvorming te verhoed. Lp(a) het tydens hierdie periode geen konsentrasieveranderinge getoon nie. Geen metaboliese verwantskappe kon tussen VLDL-apo B, LDL-apo B en Lp(a)-apo B gevind word nie. Hierdie bevinding word deur Albers *et al.* (1975), wat rapporteer dat veranderinge in apo B as respons op dieetmanipulasie nie deur parallelle veranderinge in Lp(a) weerspieël word nie, ondersteun.

Die korttermyn-effekte van 'n hoë CHO (koolhidraat), lae vet- en hoë veseldieet op die plasmien-afhanklike fibrinolitiese weg is deur Mehrabian *et al.* (1990) ondersoek. Tydens dié studie word bevind dat Lp(a) onveranderd bly, terwyl apo B afneem. Lp(a) is dus weerstandbiedend teen dieetveranderinge. Masarei *et al.* (1984) ondersoek die effekte van 'n lakto-ovo vegetariese dieet op onder andere Lp(a). Geen veranderinge is in Lp(a) gevind nie.

Die effekte van moedersmelk teenoor formule-babavoeding op Lp(a) is deur Van Biervliet *et al.* (1991) ondersoek. Moedersmelk het 'n hoër cholesterol-inhoud as kommersiële formules, en het 'n ryker vetsuursamestelling (spesifiek n-6 poli-onversadigde vetsure). Borsgevoede babas het 'n hoër apo B, apo A-1 en TC vertoon. Geen verskil in Lp(a) is tussen die twee groepe opgemerk nie. Dieet het dus nie 'n betekenisvolle invloed op Lp(a) gehad nie.

Plasma Lp(a) en die apo(a)-isofomverspreiding is na 'n orale vetbelading in pasiënte met enkel- en dubbelband fenotipes ondersoek. Die hoë vet-maaltyd het nie die plasma Lp(a)-konsentrasie beïnvloed nie (Pfaffinger *et al.*, 1991).

In teenstelling hiermee meen Hornstra (1992) dat die vetinhoud in voedsel moontlik 'n effek op Lp(a) het, wat berus op die vermindering in die hoeveelheid trans-vetsure in die dieet. Hy het gesonde, normocholesterolemiese pasiënte 'n dieet laat volg waarin 70 % van die gebruiklike dieetvet met palmolie vervang is. 'n Betekenisvolle afname is in Lp(a) opgemerk. Die absolute verlagende effek was meer uitgesproke hoe hoër die aanvanklike Lp(a)-konsentrasie was. Die verlagende effek is moontlik aan die vervanging van 'n spesifieke komponent in die gebruiklike vetiname, eerder as palmolie self toeskryfbaar. Palmolie veroorsaak 'n meer as 50 % afname in die inname van trans-vetsure (Hornstra *et al.*, 1991).

Bersot *et al.* (1986) het ses normocholesterolemiese proefpersone diëte, aangevul met varkvet of varkvet met eiergele, laat volg. Die diëte het die vorming van partikels met 'n digtheid van minder as 1.006 geïnduseer. Apo(a) het 'n assosiasie met 'n dieetvet-geïnduseerde fraksie getoon, wat aantoon dat apo(a) 'n effek kan hê op chilomikron-oorblyfsels se metabolisme. 'n

Assosiasie bestaan daarom waarskynlik tussen apo(a) en postprandiale lipoproteïene (digtheid < 1.006) na vet-inname. Dit blyk dus dat die meeste outeurs nie 'n effek van dieet op Lp(a) kon demonstreer nie, met die uitsondering van Hornstra *et al.* (1991). Meer navorsing om die effek van trans-vetsure op Lp(a)-konsentrasie te bepaal is egter nodig.

2.2.7.12 Die effek van massaverlies op lipoproteïen(a) (Lp(a))

Obesiteit is 'n multi-faktoriale, gekompliseerde toestand met 'n toenemende insidensie in welvarende bevolkingsgroepe, en word met 'n verhoogde risiko vir koronêre risikofaktore geassosieer. Om massaverlies te handhaaf is 'n effektiewe intervensie, naamlik verlaagde energie-inname en verhoogde energie-verbruik, nodig. Mediese probleme en gepaardgaande gesondheidsrisiko's wat met obesiteit geassosieer word, word sodoende bekamp (Robison *et al.*, 1993).

Massaverlies vereis korttermyn-energiebeperking, terwyl massabeheer langtermyn gedragsveranderinge verg (Robison *et al.*, 1993). Obesiteit verhoog plasma TG-vlakke, maar die verhoging is onafhanklik van die graad van obesiteit (Wolf & Grundy, 1983). Massaverlies is effektief om verhoogde vlakke TG en TC te verlaag. Massaverlies verbeter verder die respons van verhoogde plasmalipiede op terapie. 'n Individue se doelmasse is die gewig wat lei na 'n liggaamsmasse-indeks (LMI) van 20-25 kg/m². 'n Gepaste tempo vir massaverlies is 0.5-1 kg/week (Assmann *et al.*, 1988).

Die meeste geneesherse beveel aan dat 'n dieet met 'n oefenprogram wat gepas is vir die individue se spesifieke ouderdom, spiervermoë en fiksheidsvlak, aangevul word. In pasiënte wat 'n tipiese Westerse dieet volg, kan 'n lipiedverlagende dieet 'n verlaging van soveel as 20-25 % in TC veroorsaak. Verskillende individue se response verskil egter. 'n Dieet se effek presipiteer binne ongeveer drie weke. Om 'n maksimum respons te verkry, duur veel langer (Assmann *et al.*, 1988).

Huisveld *et al.* (1990) het 22 gesonde, oorgewig individue vir 'n tydperk van 13 weke gemoniteer. Hierdie pasiënte het 'n 4.2 MJ dieet met die volgende dieetsamestelling gevolg: 22 % van die totale energie as proteïene, 42 % as CHO en 33 % as vet (11 % versadig, 11 % mono-onversadig en 11 % poli-onversadig). Die dieetintervensie het na 'n afname in Lp(a)-konsentrasies in vroulike proefpersone gelei. Giavarina *et al.* (1992) het massaverlies en -toenames van proefpersone van verskillende ouderdomme vergelyk. Liniêre regressies tussen Lp(a)-konsentrasies en die massaverandering-verhouding is uitgevoer. Die korrelasie wat gevind was, was nie statisties betekenisvol nie. Giavarina *et al.* (1992) het bevind dat die verspreiding van die LMI as funksie van Lp(a)-konsentrasies in proefpersone wat massa opgetel het, nie statisties verskillend van dié in proefpersone wat nie massa opgetel het was nie (Giavarina *et al.*, 1992).

Obese proefpersone het 'n 4 MJ (4000 kJ) proteïen-verrykte dieet vir 'n tydperk van vier weke gevolg. Massaverlies het 'n 19 en 30 % afname in mans en pre-menopousale vroue onderskeidelik geïnduseer. In beide geslagte is opgemerk dat die afname in Lp(a) groter was in proefpersone met 'n basislynwaarde van hoër as 25 mg/dL. Geen korrelasies is tussen Lp(a)-konsentrasies en die mate van oorgewig gevind nie (Sönnichsen *et al.*, 1990).

Corsetti *et al.* (1991) het matig-obese pasiënte 'n massaverliesprogram, bestaande uit 'n kombinasie van dieet en oefening laat volg. Anorektiese medikasie, naamlik fenfluramien en phentermien, is voorsien. Oor 'n tydperk van 104 weke het die gewigsverlies geen effek op Lp(a) uitgeoefen nie. Verskeie individue het egter 'n verlaging in Lp(a) vertoon. Verdere studies word daarom aanbeveel om die ware effek van massaverlies op Lp(a) te bepaal (Corsetti *et al.*, 1991).

2.2.7.13 Alkohol

Alkohol verlaag Lp(a) skynbaar, wat moontlik 'n rede is vir die lae risiko en stadiger progressie vir aterosklerose wat in alkoholiste gevind word (Kervinen *et al.*, 1991; Marth *et al.*, 1982). Die bevolkingsverspreiding in alkoholiste is soortgelyk aan wat aangetref word in 'n normale bevolking (Kervinen *et al.*, 1991).

Kervinen *et al.* (1991) het plasma Lp(a)-konsentrasies in manlike alkoholiste tydens 'n onthoudingsperiode bestudeer. Lp(a)-vlakke het in hierdie tyd 'n daaglikse toename vir 4 opeenvolgende dae getoon, direk nadat die onthoudingsperiode 'n aanvang geneem het. Die veranderinge in die Lp(a)-konsentrasies het geen assosiasies met gelyktydige veranderinge in LDL-c en HDL-c getoon nie. Die veranderinge was daarom duidelik spesifiek vir Lp(a). Die studiebevolking het onder meer 'n alkoholis met 'n FH-hétéroge mutasie ingesluit. 'n Matig verhoogde Lp(a) van 40 mg/dL is waargeneem in die spesifieke pasiënt, en het verder verhoog met verloop van die onthoudingsperiode (Kervinen *et al.*, 1991). Tydens 'n soortgelyke studie deur Marth *et al.* (1982) is Lp(a) gemoniteer in persone wat vir verskeie jare al meer as 200 g etanol/dag inneem. Die alkoholverbruikers het laer Lp(a)-waardes as kontrolepersone vertoon. Die laagste Lp(a)-konsentrasies is gevind in 'n groep alkoholiste met alkoholverwante lewersirose (Marth *et al.*, 1982).

Die meganisme(s) waardeur Lp(a) en etanol interaksies met mekaar het is nog nie uitgeklaar nie. Voorgestelde meganismes is soos volg:

- * etanol beïnvloed moontlik Lp(a) se sintese,
- * die samestelling van Lp(a) kan beïnvloed word,
- * chemies aktiewe metaboliete van alkohol, byvoorbeeld asetaldehyd, verander moontlik die katabolisme van Lp(a) (Kervinen *et al.*, 1991).

2.2.7.14 Oefening

Volgens Marais (1991) help oefening met die beheer van lipiedvlakke. Hellsten *et al.* (1989) meen dat 'n spesifieke oefendruppel waarskynlik oorskrei moet word om 'n positiewe verandering in plasma-lipoproteïene te bewerkstellig. Veranderinge wat in serumlipiede en lipoproteïenvlakke voorkom in respons op oefening is deur Vu Tran & Weltman (1985) gemoniteer. Tydens 'n algemene ondersoek na die invloed van oefening op serumlipiede, is onderskeid tussen proefpersone wat massa verloor, gehandhaaf en verhoog het getref. Die lipiedprofiel het in elke geval soos volg verander: waar liggaamsmassa konstant bly, het TC en LDL-c betekenisvol verlaag; waar liggaamsmassa afgeneem het, het 'n soortgelyke verandering plaasgevind. 'n Toename in liggaamsmassa het gelei tot 'n toename in TC en LDL-c. Vu Tran & Weltman (1985) stel dit duidelik dat die voordele verbonde aan oefening nie noodwendig die negatiewe gevolge van 'n toename in liggaamsmassa kanselleer nie. In programme waar navorsing gedoen is betreffende massaverlies en oefentyd, is geen statistiese betekenisvolle verandering opgemerk nie, of die veranderinge was ongunstig (Vu Tran & Weltman, 1985).

Hellsten *et al.* (1989) rapporteer die resultate van 'n studie waar deelnemers daaglik tussen 12-25 kilometer (km) geski het. Persone het swaar rugsakke van 25-30 kilogram (kg) gedra, en het 'n lae vetdieet gevolg. Die dieetsamestelling was sodanig dat proteïene, vet en CHO onderskeidelik 11, 28 en 62 % van die energie in die dieet voorsien het. TC het betekenisvol verlaag met 22 %, HDL-c het toegeneem met 15 %, terwyl TG nie betekenisvol verlaag het nie. Lp(a) het in almal, behalwe 4 persone met 22 % afgeneem. Alhoewel dieet-effekte deur die meeste studies uitgesluit word, noem die outeurs tog die moontlikheid dat die verlaging in Lp(a) die gevolg van die kombinasie van dieet en 'n verhoogde fisiese aktiwiteitsvlak kon wees.

Die fiksheidsvlak van adolessente met IDDM is deur Austin *et al.* (1993) vergelyk met die fiksheidsvlak van gesonde, gepaarde kontroles. Die verwantskap tussen fisiese fiksheid en metaboliese beheer is ondersoek. Resultate het getoon dat fiksheid 'n belangrike korrelasie met lipiedvlakke en met Lp(a) in die diabetiese adolessente het. Hoe hoër die fiksheidsvlak, hoe beter is die glukemiese beheer, en hoe fikser die persone is, hoe laer is die plasma lipiedvlakke en Lp(a) (Austin *et al.*, 1993).

2.2.7.15. Apo E-polimorfisme

Daar is nie uitsluitel oor die effek van die apo E-polimorfisme op Lp(a)-vlakke nie. Sandkamp *et al.* (1990) rapporteer dat tydens die PROCAM-studie bevind is dat die apo E-polimorfisme nie Lp(a)-konsentrasies beïnvloed het nie, maar wel 'n groot effek op apo B-konsentrasies gehad het. De Knijff *et al.* (1991) rapporteer wel 'n effek.

Apolipoproteïen E (apo E) het 'n molekulêre massa van 34 000, en is 'n bestanddeel van lewer-gesintetiseerde VLDL-c, wat op sigself hoofsaaklik betrokke is by trigliseriedvervoer (TG) vanaf die lewer na perifere weefsels. Apo E is die hoof-proteïenkomponent van intestinaal-gesintetiseerde chilomikrone, wat dieet-TG en cholesterol vervoer. Apo E word deur verskeie organe, naamlik die lewer, brein, niere en milt gesintetiseer (Mahley, 1988).

Volgens Utermann (1987) word die genetiese polimorfisme van apo E deur drie algemene allele, naamlik E2, E3 en E4, beheer. Verskeie skaarser allele wat ook beheer uitoefen bestaan by dieselfde strukturele geenlokus. Die mees algemene fenotipe is E3/E3, wat waarskynlik die normale vorm van apo E in verskillende bevolkings is. E4 en E2 is puntmutasies van E3 as arginien in posisie 112 deur sisteïen vervang word in E4, en die sisteïen in posisie 158 met arginien vervang word in E2 (Miettinen, 1991).

Apo E is die plasmaproteïen wat as ligand vir die LDL-reseptor dien in alle lipoproteïene (behalwe LDL-c). Apo E neem dus deel aan cholesteroltransport (Mahley, 1988). Die apo E-polimorfisme dra by tot variasies in LDL-c en cholesterolkonsentrasies in bevolkings (Hanis *et al.*, 1991; Dallongeville *et al.*, 1991), ten spyte van die feit dat apo E nie 'n strukturele komponent van LDL-c is nie (Miettinen, 1991). Die apo E-alleelfrekwensies verskil betekenisvol tussen verskillende etniese groepe, en het daarom verskillende effekte op die normale plasmalipiedvariasies. Utermann (1987) rapporteer dat in alle bestudeerde bevolkings, E2 geassosieer word met hipertriglisieridemie (HTG), en E4 met hipercholesterolemie.

Resultate van 'n vergelykende studie deur Xhignesse *et al.* (1989) bevestig dat E3 die algemeenste voorkoms het, terwyl E2 geassosieer word met 'n lae TC, LDL-c en apo B, met E4 die inverse daarvan.

Twêe verskillende hoë affiniteitsreseptore vir apo E-bevattende lipoproteïene kom voor op lewerselmembrane, naamlik die LDL- (apo B/E)reseptor, en die apo E-reseptor (oorblyfselreseptore). In E2-homosigote vind LDL-verbinding aan die reseptore as gevolg van die mutasie nie plaas nie. Die oorblyfsels van die lipoproteïene akkumuleer, en hiperlipidemie ontstaan. Dit gebeur omdat 'n vertraagde katabolisme tot 'n kleiner lipiedopname deur apo E-gemedieerde prosesse lei. LDL-reseptore word opwaarts gereguleer om te kompenseer, wat LDL-c sodoende verlaag. Die metabolisme van apo E-bevattende lipoproteïene kan dus 'n invloed op apo B-konsentrasies uitoefen (Utermann, 1987).

Mäntäri *et al.* (1991) rapporteer dat tydens die "Helsinki Heart Study", individue met die E4-alleel groter afnames in TC en LDL-c as ander individue getoon het, terwyl die spesifieke alleel geen effek op die invloed van medikasie gehad het nie. Individue met die apo E3 en E4-alleel reageer positief met dieetveranderinge, terwyl individue met die E2/E2 en E2/E3 swakker reageer op dieet-ingrepe (Savolainen *et al.*, 1991). In 'n studie deur Miettinen (1991), is die cholesterolabsorpsie positief met die apo E-tipe in middeljarige mans op hulle gebruikelike dieet gekorreleer. Cholesterolverwydering is skynbaar die effektiwiefste in persone

met die E2-alleel. Dallongeville *et al.* (1991) stel dit dat die apo E-fenotiep effek onafhanklik van die LDL-reseptorstatus en tipe hiperlipidemie is.

Die resultate van De Knijff *et al.* (1991) wat gesonde blankes as proefpersone gebruik het om die invloed van die apo E-polimorfisme op die Lp(a)-konsentrasie te bestudeer, het aangetoon dat die E2-alleel met 'n verlaagde Lp(a), en die E4-alleel met 'n verhoogde Lp(a) geassosieer word. Die effekte is parallel aan die effek van die apo E-polimorfisme op TC en LDL-c. Hierdie moontlike effek van die apo E-polimorfisme op die lipiede is skynbaar die gevolg van 'n invloed op LDL-reseptoraktiwiteit in die lewer. Dit ondersteun die moontlikheid van LDL-reseptor betrokkenheid in die Lp(a)-katabolisme (De Knijff *et al.*, 1991).

2.2.8 FAMILIËLE HIPERCHOLESTEROLEMIE (FH)

2.2.8.1 Inleiding

Hiperlipidemieë is 'n groep metaboliese aandoenings wat gekenmerk word deur 'n toename in plasmacholesterol en/of -triglisieriede (Anoniem, s.a.). Familiële hipercholesterolemie (FH) kom onderskeidelik in 'n heterosigote en homosigote vorm voor, en is ook as tipe IIa hiperlipoproteïenemie bekend (Mahan & Arlin, 1992).

FH is 'n outosomale dominante versteuring (Damjanov, 1988; Gotto *et al.*, 1991; Lewis *et al.*, 1989). Hierdie toestand is toeskryfbaar aan 'n LDL-reseptorgeenmutasie. Daar is reeds 'n verskeidenheid mutasies beskryf wat almal 'n abnormale reseptor, of 'n wanfunksionering van die reseptor in verskillende grade tot gevolg het (Schneider, 1990). Die LDL-reseptor op die sel-oppervlak is belangrik vir die beheer van serum LDL- en dus cholesterolkonsentrasies, asook vir die sel se cholesterolmetabolisme. Gedurende die FH-toestand verhoed die LDL-reseptormutasie LDL-opname deur die selle. Die endogene cholesterol sintese vind dus nie gereguleerd plaas nie. Die gevolglike oorproduksie van cholesterol op sellulêre vlak lei na verhoogde LDL-vlakke (Breslow, 1989), en affekteer hoofsaaklik die kardiovaskulêre stelsel (Breslow, 1989; Lewis *et al.*, 1989). Volgens Mahan & Arlin (1992) ontwikkel geaffekteerde mans koronêre hartvatsiekte (KHS) op ongeveer dertig- tot veertigjarige ouderdom (Lewis *et al.*, 1989), terwyl dit by vrouens eers op vyftig- tot sestigjarige ouderdom presipiteer. In FH homosigote kan aterosklerose teen puberteit, en MI vanaf so jonk as agttien maande tot driejarige ouderdom ontwikkel indien die pasiënte nie behandeling ontvang nie (Gotto *et al.*, 1991).

Heterosigotiese FH het minder hoë affiniteitsreseptore vir LDL-c op die lewer- en perifere selle (Damjanov, 1988; Gotto *et al.*, 1991), en vertoon 'n twee- tot drievoudige verhoging in plasmacholesterol (Lewis *et al.*, 1989). Die oorerwing van twee mutante gene veroorsaak homosigotiese FH. Hierdie toestand word normaalweg voor vyfjarige ouderdom opgemerk

(Gotto *et al.*, 1991). In die homosigotiese toestand is die LDL-reseptore op die selle totaal afwesig, of nie-funksioneel (Mahan & Arlin, 1992). Homosigotiese FH-pasiënte vertoon 'n vyf- tot sesvoudige verhoging in TC. Hipercholesterolemie is altyd teenwoordig en uitgesproke, met waardes in volwassenes groter as 7.8 mmol/L, of groter as 6.7 mmol/L in kinders tot op sestienjarige ouderdom. 'n LDL-konsentrasie van groter en gelyk aan 4.9 mmol/L is diagnosties betekenisvol, terwyl TG normaal of effens verhoog is. Homosigote FH kan TC-vlakke vanaf 15-25 mmol/L vertoon (Lewis *et al.*, 1989).

Verskeie kliniese tekens gaan met die FH-toestand gepaard. Gotto *et al.* (1991) stel dit dat daar soms geen kliniese tekens is nie, behalwe in homosigote, waar xanthomas kan voorkom. Die meer tipiese tendon xanthomata word meer prominent met ouderdom. Dit sluit ekstensor tendons van die hande, Achilles- en patella-tendons in. Die voorkoms van korneale arcus voor dertigjarige ouderdom is 'n positiewe diagnose vir FH (Lewis *et al.*, 1989).

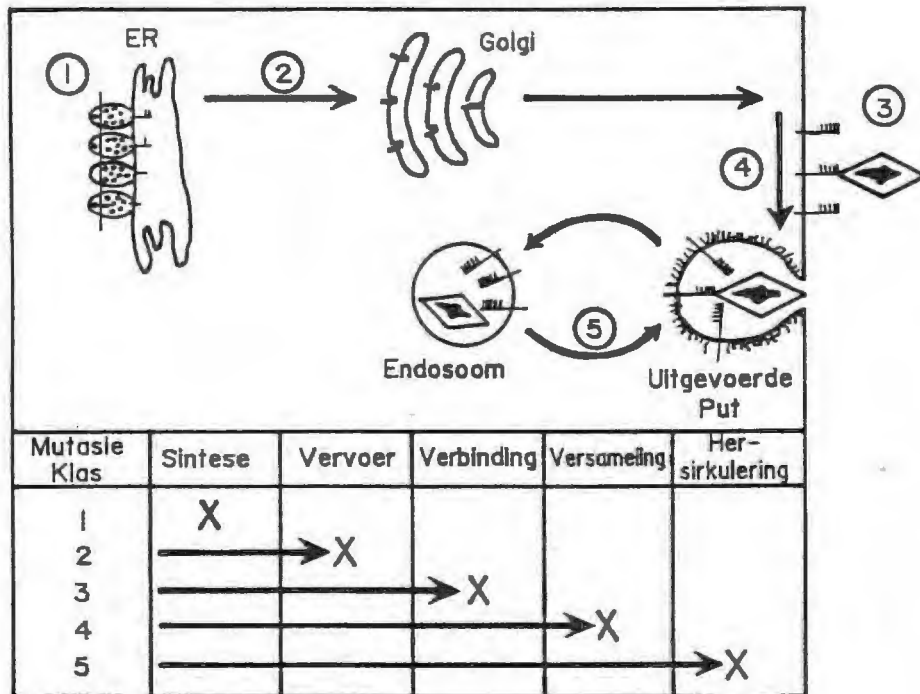
2.2.8.2 Tipes mutasies van die LDL-reseptorgeen

Die konsentrasie plasma-LDL word deur die LDL-reseptore gereguleer (Goldstein & Brown, 1987). Interaksies vind tussen die reseptore en lipoproteïene wat apo B en/of apo E bevat plaas (Schneider, 1990). Die LDL-reseptor is 'n seloppervlak glikoproteïen wat LDL-c vanuit die plasma deur reseptor-gemedieerde endositose verwyder (Goldstein & Brown, 1987) en die interne cholesterolkonsentrasie beheer (Schneider, 1990). Om die endositoseproses te medieer, moet die reseptore deur 'n komplekse weg na die binnekant van die sel beweeg. Direk na die reseptorsintese beweeg die reseptore vanaf die growwe endoplasmiese retikulum (ER) na die Golgi-apparaat sodat koolhidraat-(CHO) prosessering kan plaasvind. Die reseptor verskuif dan na die seloppervlak. Nadat die selmembraan bereik is en LDL-c gebind het, moet die reseptore in uitgevoerde putte versamel. Die reseptore gaan die sel met behulp van vesikels binne, en keer later weer na die seloppervlak terug (Tolleshaug *et al.*, 1983).

Die sel word dus teen 'n toksiese oorakkumulering van cholesterol beskerm. Die LDL-afgeleide cholesterol onderdruk die aktiwiteit van die ensieme hidroksimietielglutariel koënsiem A reduktase (HMG koA R) en HMG koA-sintase, wat beide tempobepalende ensieme in die cholesterolbiosintese is. Cholesterolbiosintese in die sel word dus gestaak. Die cholesterol aktiveer 'n cholesterol-esterifiserende ensiem, bekend as asiel-koA:cholesterolasieltransferase (ACAT). Die oormatige cholesterol word gestoor as druppels cholesterol-esters. Die cholesterol onderdruk nuwe LDL-reseptore se sintese, verdere sellulêre binnekoms van LDL-c word verhoed, en oorbelading word voorkom. Die effek van hierdie regulering is om die intra- en ekstrasellulêre cholesterolbronne te koördineer, sodat die cholesterolhomeostase binne die sel gehandhaaf word (Schneider, 1990). Indien hierdie balans versteur word, is aterosklerose en/of hipercholesterolemie die gevolg (Goldstein & Brown, 1984).

Die LDL-reseptormutasies kan in vyf verskillende klasse verdeel word (Figuur 2.4). Die eerste tipe mutasie is die mees algemene van die bekende mutasies (Schneider, 1990). Volgens Goldstein & Brown (1987) besit die mutante geen nie die vermoë om reseptore te produseer nie. Dit lei daartoe dat herkenning deur die beskikbare antiliggamete nie plaasvind nie. 'n Nul alleel word geskep. Hierdie tipe mutasie is verantwoordelik vir ongeveer 40 % van alle mutasies met termineringskodons in die proteïenkoderingstreek, puntmutasies in die promotor, mutasies waar transkripsie geblokkeer word, en mutasies in die ekson/intronkoppelings wat lei na die abnormale splyting van boodskapper-ribonukleïensuur (m-RNA). Groot weglatings kom ook in hierdie klas mutante allele voor (Schneider, 1990).

Die tweede tipe mutasie produseer reseptore wat in die growwe ER gesintetiseer word. Die reseptore word egter nie na die Golgi-apparaat vervoer nie, en ondergaan nie die CHO-prosessering nie. Die uiteinde is dat die reseptore nie die seloppervlak bereik nie (Goldstein & Brown, 1984). Die normale reseptorfunksie word dus nie uitgevoer nie (Goldstein & Brown, 1987).



ER = Endoplasmiese retikulum
 LDL = Lae digtheidslipoproteïencholesterol

FIGUUR 2.4 Die vyf klasse mutasies op die LDL-reseptorgeen. Hierdie mutasies versteur die reseptor se sintese in die endoplasmiese retikulum (ER), vervoer na die Golgi-apparaat, verbinding aan die apolipoproteïen-ligande, versameling in die uitgevoerde putte, en hersirkulering in die endosome. Aangepas uit: Hobbs *et al.*, 1990

Die derde mutasie produseer reseptore wat wel na die seloppervlak beweeg. Die reseptore besit egter, as gevolg van 'n abnormaliteit in die bindingsdomein, nie die vermoë om LDL-c te bind nie (Goldstein & Brown, 1987). Die reseptore bereik wel die seloppervlak teen die normale tempo (Schneider, 1990).

By die vierde mutasie word reseptore vervoer na die seloppervlak, LDL-c word gebind, maar die reseptore kan nie die uitgevoerde putte binnegaan nie. LDL-c kan daarom nie in die selle ingedra word nie (Goldstein & Brown, 1987). Die reseptore toon nie interaksies met klatrien, of klatrien-geassosieerde proteïene wat die sitoplasma-oppervlak van die uitgevoerde put bedek nie (Goldstein & Brown, 1984).

Die vyfde mutasie word saamgestel uit reseptore wat nie die vermoë tot hersirkulasie het nie. Hierdie mutasie vertoon baie soos die derde tipe mutasie ten opsigte van die vermoë om LDL-c te bind. Hierdie ooreenkoms gee aanleiding tot verwarring tussen die twee mutasies. Laasgenoemde mutasie kan dus 'n meer algemene voorkoms hê as wat tans vermoed word (Hobbs *et al.*, 1990).

2.2.8.3 Insidensie van familiële hipercholesterolemie onder blankes in Suid Afrika

Volgens Rossouw *et al.* (1988) is die insidensie vir FH heterosigote in blanke Suid-Afrikaners tussen 1 in 50 en 1 in 100. Die voorkoms van heterosigotiese FH is in drie Afrikanergemeenskappe woonagtig in die Suidwes Kaap bepaal tydens die CORIS-studie. Die resultate toon aan dat 1:87 individue FH is, wat hoër as die gerapporteerde insidensie van 1 uit 500 in ander wêrelddele is (Jooste *et al.*, 1986). Daar word terselfdertyd gerapporteer dat die FH-insidensie in Suid-Afrika (SA) verhoog is, ten spyte van die tipe eksperimentele benadering gevolg. Jenkins *et al.* (1980) skat selfs die FH-insidensie onder Suid-Afrikaners nog hoër, naamlik 1 in elke 11, of 1 uit elke 50. Die voorkoms van homo- en heterosigotiese FH in Transvaalse Afrikaners is opgemerk as 1:30 000 en 1:100 respektiewelik. Hierdie hoë frekwensie kan 'n verduideliking ter verklaring van die hoë insidensie en mortaliteit as gevolg van iskemiese hartsiekte in jong blanke Suid-Afrikaners bied (Henderson *et al.*, 1987; Seftel *et al.*, 1980).

Drie verskillende puntmutasies is in Suid-Afrikaanse hipercholesterolemiese pasiënte geïdentifiseer. Een van hierdie mutasies is aan die 3'eindpunt van ekson 4 (basis 681) van die LDL-reseptorgeen geleë, en is in ongeveer 70 % van die allele teenwoordig. Die mutasies in ekson 9 (basis 1285) en ekson 4 (basis 523) is respektiewelik teenwoordig in ongeveer 20 en 10 % van die bestudeerde gene. Hierdie mutasies is geïdentifiseer in ongeveer 95 % van alle Afrikaner FH-pasiënte (Kotze *et al.*, 1991). Kotze *et al.* (1989) rapporteer dat 'n guanien tot adenienbasis-oordrag in ekson 4, en 'n guanien vir adenienvervanging in ekson 9 die spesifieke mutasies skep. Hierdie mutasies word ook deur Retief *et al.* (1989) beskryf.

Geslag, ouderdom, die spesifieke bevolking se cholesterolwaardes en die frekwensie van FH vir die bevolking is belangrike faktore in FH identifisering (Brink *et al.*, 1990). Die hoë FH frekwensie in Afrikaners word toegeskryf aan 'n stigtersgeen. Dit impliseer dat die geaffekteerde individue verwante van mekaar kan wees deur 'n gemeenskaplike voorouer (Henderson *et al.*, 1987; Kotze *et al.*, 1991; Seftel *et al.*, 1989). Die hipotese word onderstreep deur die Afrikaner se geskiedenis. Die stigtersgemeenskap het geïsoleerd gebly van ander gemeenskappe deur godsdienstige en kulturele oortuigings en verwantskappe (Kotze *et al.*, 1989). Torrington *et al.* (1984) het tydens 'n studie die familieboom van 57 Afrikaanssprekende FH-pasiënte bepaal om die moontlike stigtersfamiliename te identifiseer.

Twee familiename is geïdentifiseer, naamlik Kruger en Van der Walt (Torrington & Brink, 1990). 'n Verdere assosiasie is tussen die insidensie van FH en die Gereformeerde Kerk-affiliasie gevind. Die genoemde familiename kom elk in meer as 5 % van die individue verbonde aan die Gereformeerde Kerk voor. Die assosiasie word sterker met ouer generasies (Torrington *et al.*, 1984). Die assosiasies tussen FH en die Gereformeerde Kerk kan 'n gedeeltelike verklaring vir die hoë voorkoms van FH in blanke Suid-Afrikaners verstrek (Torrington & Botha, 1981).

2.2.8.4 Lipoproteïen(a) (Lp(a)) in die familiële hipercholesterolemiese pasiënt

Familiële hipercholesterolemiese (FH)-pasiënte het 'n merkbaar verhoogde risiko vir KHS (Houlston *et al.*, 1988). Die lipoproteïen-abnormaliteite in FH is moontlik nie net tot LDL-c beperk nie, maar sluit waarskynlik ook Lp(a) in (Guo *et al.*, 1991). Daar bestaan variasie in FH-individue se vatbaarheid vir KHS. Die moontlike rol van Lp(a) as addisionele risikofaktor vir die ontstaan van KHS is daarom ondersoek (Seed *et al.*, 1990). Die apo(a)-konsentrasie in FH-heterosigote is gemiddeld 2.5 keer hoër as in ouderdom- en geslagsgepaarde kontroles (Wiklund *et al.*, 1990). Dit word deur Guo *et al.* (1991) ondersteun.

Widhalm & Genser (1988) rapporteer dat tydens 'n ondersoek na die konsentrasie Lp(a) in twintig FH-kindere in vergelyke met twintig gesonde, obese kindere, bevind is dat die gemiddelde Lp(a)-konsentrasie in FH hoër is as in die kontroles. Die verskil was egter nie betekenisvol nie. Die verhouding pasiënte met 'n Lp(a)-konsentrasie groter as 60 mg/dL was egter betekenisvol groter in die FH as in die kontrolegroepe. FH-pasiënte vertoon dus 'n verhoogde Lp(a)-konsentrasie (Widhalm & Genser, 1988). Teenstellend hiermee rapporteer Defesche *et al.* (1992) en Ghiselli *et al.* (1992) dat daar geen verskil in Lp(a) tussen pasiënte met 'n FH-mutasie en ongeaffekteerde individue bestaan nie. Die Lp(a)-verspreiding vertoon steeds na links in beide die FH- en die kontrolegroepe (Wiklund *et al.*, 1990).

Mbewu *et al.* (1991) het ook bevind dat die serum-Lp(a) betekenisvol hoër in FH-heterosigote as in normocholesterolemiese of ander hiperlipidemiese kontroles is. Die Lp(a)-konsentrasie is hoër in FH-pasiënte wat reeds iskemie en KHS het as in FH-pasiënte daarsonder (Houlston *et*

al., 1988; Seed *et al.*, 1990; Wiklund *et al.*, 1990). In teenstelling hiermee rapporteer Mbewu *et al.* (1991) dat die serum-Lp(a) in FH met KHS nie betekenisvol verskil van ouderdom- en geslagsgepaarde FH-pasiënte sonder KHS nie.

Soutar *et al.* (1991) het ondersoek ingestel na die verwantskap tussen apo(a)-fenotipe en Lp(a)-konsentrasies in individue met 'n pro⁶⁶⁴-leu mutasie op die LDL-reseptor. Daar is bevind dat by individue met verskillende apo(a)-fenotipes geen verskille in plasma-Lp(a) tussen FH-heterosigote en ongeaffekteerde kinders met dieselfde apo(a)-fenotipes bestaan nie. Die FH-groep se gemiddelde Lp(a)-konsentrasie was egter in elke geval hoër as in die nie-FH-groep, alhoewel dit nie betekenisvol was nie. Sommige individue toon 'n hoër Lp(a)-konsentrasie as dit vergelyk word met 'n meerderheid ander individue met 'n soortgelyke apo(a)-fenotiep. Daar bestaan dus 'n moontlikheid dat die verskynsel aan 'n ander oorgeërfde faktor te wyte kan wees.

Tydens 'n studie deur Defesche *et al.* (1992) is die verhouding tussen die pro⁶⁶⁴-leu-mutasie en Lp(a) in sewe proefpersone getoets. Behalwe vir TG en LDL-c is daar geen betekenisvolle verskille tussen waardes van geaffekteerde en ongeaffekteerde individue gevind nie. Geen verskil is in Lp(a) opgemerk nie. Die pro⁶⁶⁴-leu-mutasie toon dus geen assosiasie met verhoogde Lp(a) in FH-pasiënte nie (Defesche *et al.*, 1992).

Utermann *et al.* (1989) rapporteer dat die genetiese variasie by die apo(a)-lokus verantwoordelik is vir 'n 40 % variasie in Lp(a)-konsentrasies. Lp(a)-konsentrasies is drievoudig verhoog in heterosigotiese FH-pasiënte. Hierdie verhoging is nie te wyte aan die hoër frekwensie apo(a) tipes geassosieer met 'n hoër Lp(a) nie, maar eerder aan 'n verhoging in elke tipe apo(a)-fenotiep wat ondersoek is. Die Lp(a)-konsentrasie word daarom skynbaar grootliks bepaal deur variasie by meer as een lokus.

Die alleelfrekwensie verskil ook betekenisvol by pasiënte met en sonder KHS. Die Lp S2-alleel word met 'n hoër Lp(a) geassosieer, en is meestal in KHS-pasiënte opgemerk, terwyl Lp S4 met 'n lae Lp(a)-konsentrasie geassosieer word, en dus meer gereeld in pasiënte sonder KHS gevind is (Seed *et al.*, 1990). Guo *et al.* (1991) rapporteer dat die Lp(a) plasmakonsentrasie nie ooreenstem met die konsentrasie soos deur die apo(a)-fenotiep in homosigotiese FH voorspel word nie. Die apo(a)-fenotiepfrekwensie verskil nie betekenisvol tussen FH- en nie-FH-pasiënte nie. Die LDL-reseptormutasie verhoog dus skynbaar die Lp(a)-konsentrasie 2.99 keer, onafhanklik van die Lp(a)-konsentrasie. 'n Effek van die LDL-reseptormutasie op Lp(a) is nie onwaarskynlik nie, aangesien apo B-100, wat in Lp(a) teenwoordig is, een van die ligande vir LDL-reseptorbinding is (Utermann *et al.*, 1989).

Serum apo(a)-konsentrasies is in 'n FH-heterosigotiese bevolking gemeet, en met die serumkonsentrasie in ouderdom- en geslagsgepaarde kontroles vergelyk (Wiklund *et al.*, 1990). Die vlakke in FH-pasiënte is gemiddeld 2.5 keer hoër as in die gepaarde kontroles. Daar word voorgestel dat hierdie verskil die gevolg van die apo(a)-metabolisme in die FH-toestand is, of dat dit die effek van 'n hoër voorkoms van 'n spesifieke alleel is (Wiklund *et al.*, 1990).

Daar word dus in die literatuur gerapporteer dat Lp(a) hoër is in FH-pasiënte (Guo *et al.*, 1991; Mbewu *et al.*, 1991; Wiklund *et al.*, 1990), alhoewel Defesche *et al.* (1992) en Ghiselli *et al.* (1992) rapporteer dat daar geen verskil in die Lp(a)-konsentrasie van geaffekteerde en ongeaffekteerde individue is nie. Aangesien die rol van die LDL-reseptor in die Lp(a)-metabolisme kontroversieel is, word meer navorsing oor hierdie aspek vereis. Meer aandag kan ook gegee word aan die oorerflikheid van Lp(a), veral met die inagneming van die verskillende isoforme.

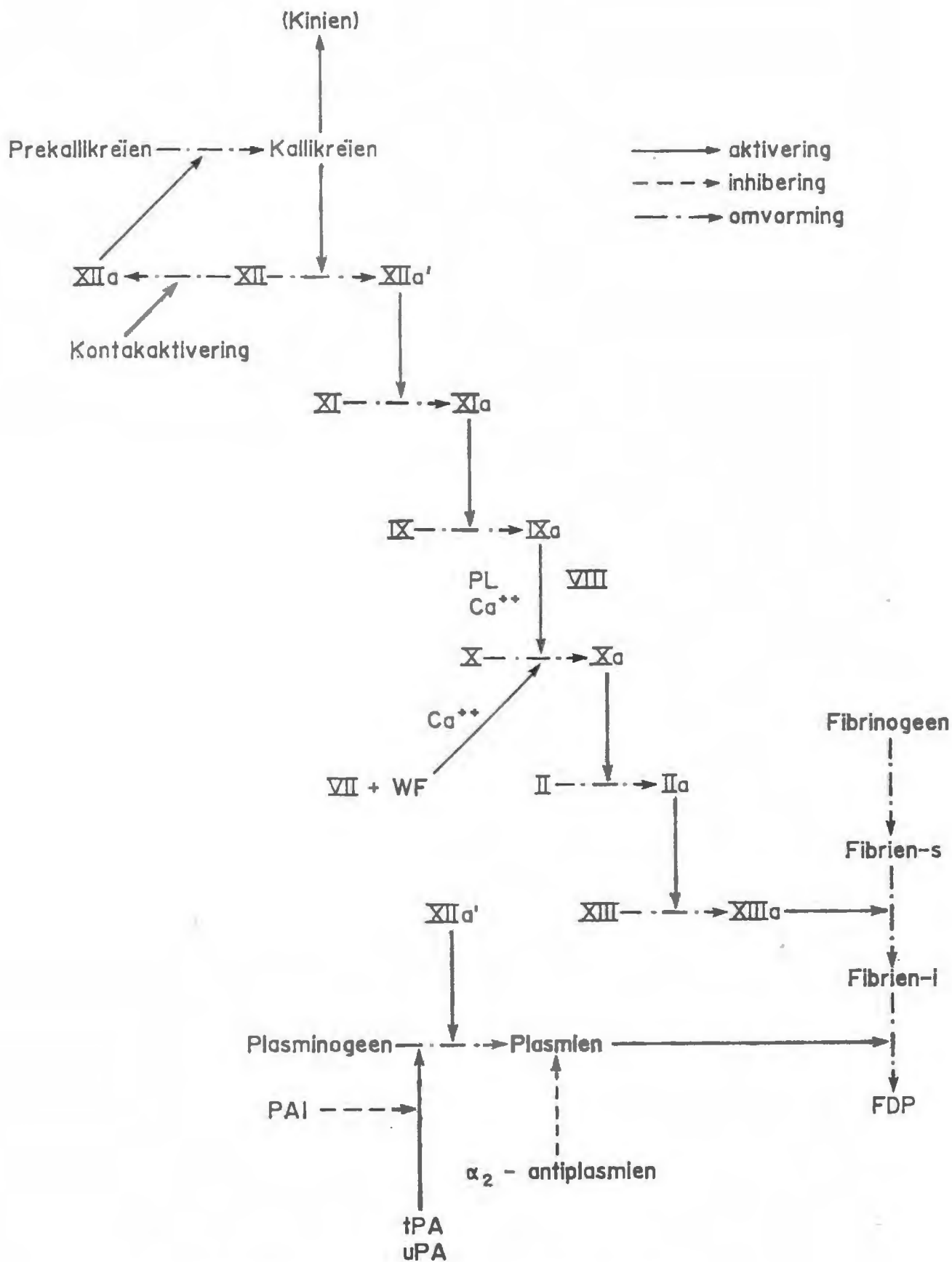
2.2.9 DIE HEMOSTATIESE SISTEEM

2.2.9.1 Inleiding

Koronêre hartvatsiekte (KHS) is 'n twee-fase proses waar aterosklerotiese plaak tydens die eerste fase vorm, en trombusvorming tydens die tweede fase plaasvind. Laasgenoemde proses kan tot die ontstaan van miokardiale infarksie (MI) en skielike dood aanleiding gee. Hiperkoaguleerbaarheid en hipofibrinolitiese aktiwiteit kan 'n bydrae tot beide fases lewer. Hiperkoaguleerbaarheid gee aanleiding tot oormatige fibrienvorming, neerlegging op die arteriële wand vind plaas, of deelname aan trombusvorming kan volg. Hipofibrinolitiese aktiwiteit gee aanleiding tot die verlaagde verwydering van fibrien vanuit die vatwand, en stadiger oplossing van die trombus. Indien die twee hoofproteïene in die koagulasie- en fibrinolitiese kaskade, naamlik fibrinogeen en plasminogeenaktiveerderinhibeerder (PAI), verhoog is, word dit met 'n verhoogde insidensie vir KHS geassosieer (Vorster & Venter, 1993).

2.2.9.2 Koagulasiesisteem

Koagulasie is afhanklik van 'n kaskade ensiemreaksies wat 'n hele reeks gebeure deur proteases sneller. Elke koagulasiefaktor (stollingsfaktor) dien eerstens as 'n substraat, dan as ensiem. Stolling word deur twee verskillende weë gesneller (Figuur 2.5). Tydens die intrinsieke weg is die oorspronklike gebeurtenis die interaksie van faktor XII met enige biologiese oppervlak (Benditt & Schwartz, 1988) byvoorbeeld glas, kaolien, kollageen, basaallamina van bloedvate en bakteriële liposakkariede (Grey & Meyer, 1988). Die geaktiveerde vorm van faktor XII (F XIIa) is die protease wat interaksies tussen ander faktore in die intrinsieke weg sneller. Dit sluit faktore soos byvoorbeeld prekallikreïen, faktor IX en faktor VIII in (Benditt & Schwartz, 1988) (Figuur 2.5).



FIGUUR 2.5 Skematiese voorstelling van die hemostatiese sisteem.

PL = plaatjiefosfolipied

WF = weefselfaktor

tPA = weefselplasminogeenaktiveerder

uPA = urokinaseplasminogeenaktiveerder

PAI = plasminogeenaktiveerderinhibeerder

FDP = fibrien(ogeen)-degraderingsprodukte

Aangepas uit: Grey & Meyer, 1988 en Rånby & Brändström, 1988

Die ekstrinsieke weg neem 'n aanvang met 'n weefselfaktor wat 'n produk is van 'n besering. Hierdie faktor is 'n proteïen. Die daaropvolgende interaksie tussen die weefselfaktor en sirkulerende F VII sneller die ekstrinsieke weg. Die geaktiveerde F VII en geaktiveerde F IX van die ekstrinsieke weg reageer beide met faktor X (F X) om geaktiveerde faktor X (F Xa) te vorm. Faktor Xa het interaksies met faktor V, kalsium (Ca^{2+}) en plaatjiefaktor 3, wat 'n komponent van plaatjiemembrane is. Plaatjiefaktor 3 word slegs beskikbaar gestel tydens plaatjieaktivering. Koagulasie en trombose is dus onderling verwant. Die interaksie tussen faktor Xa, V, Ca^{2+} en plaatjiefaktor 3 lei na trombienvorming. Trombin aktiveer fibrinogeen om fibrien te vorm (Benditt & Schwartz, 1988).

2.2.9.3 Fibrinolitiese sisteem

Die fibrinolitiese sisteem is 'n ensiemsisteem (opgesom deur Collen & Lijnen, 1990) wat die vermoë besit om bloedklonte op te los (Collen, 1980). Hierdie sisteem word eerstens uit 'n onaktiewe pro-ensiem, plasmin, saamgestel. Plasmin breek fibrien na oplosbare fibrindegraderingsprodukte (FDP) af. Twee fisiologiese plasminogeenaktiveerders is geïdentifiseer, naamlik weefselplasminogeenaktiveerder (tPA) en urokinase plasminogeenaktiveerder (uPA). Die inhibering van die fibrinolitiese sisteem kan op twee vlakke geskied, naamlik op die vlak van plasminogeenaktiwiteit deur PAI-1 en PAI-2, of op die vlak van plasmin deur alfa-2 antiplasmin (α -2 AP). Die regulering en beheer van die fibrinolitiese sisteem is afhanklik van spesifieke molekulêre interaksies tussen die hoofkomponente van die sisteem. Plasminogeenaktiwiteit word ook gesnel deur die intrinsieke weg, wat ander faktore, byvoorbeeld faktor XII, hoë molekulêre gewig kininogene (HMKG) en prekallikreïen insluit (opgesom deur Collen & Lijnen, 1990).

2.2.9.4 Die rol van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in die hemostatiese sisteem

Soos reeds genoem, korreleer plasma lipoproteïen(a) (Lp(a))-konsentrasies sterk met die voorkoms van KHS (Jauhainen *et al.*, 1991b; Weinfeld *et al.*, 1989). Die aterogenisiteit van Lp(a) kan deur verskeie moontlike meganismes geskied. Lp(a) is struktureel verwant aan plasminogeen, veral wat die teenwoordigheid van kringels betref (Weinfeld *et al.*, 1989). Kringels is struktureel wat deur drie interne disulfiedbrûë gestabiliseer word. Verskeie proteïene van die bloedkoagulerings- en fibrinolitiese sisteem vertoon kringelstrukture (Albers *et al.*, 1990). Volgens Rees (1991) speel die kringels waarskynlik 'n regulatoriese rol. Die kringels in apo(a) gee aan die lipoproteïen die vermoë om aan fibrien en endoteelselle te bind. Skade aan die bloedvatwand lei tot die ontstaan van 'n bloedklont, met fibrien as 'n komponent daarvan. Beide plasminogeen en Lp(a) kan dus na so 'n besering aangetrek word, en die grondslag vir die ontstaan van 'n aterosklerotiese plaak lê (Merz, 1989). Plasminogeen se effektiwiteit in klontlise kan dus gemodifiseer of verminder word deur die apo(a)-molekuul, wat self geen fibrinolitiese aktiwiteite vertoon nie (Morris, 1990). Die strukturele ooreenkom

tussen die aterogeniese lipoproteïe en die proteolitiese ensiemvoorloper het belangrike implikasies vir trombose en die kliewing van fibrien in 'n trombus (Loscalzo, 1990).

Plasminogeen is die serienprotease voorloper wat na plasmien omgeskakel word, en sodoende die omsetting van fibrinogeen na fibrien bevorder (Scanu, 1988). Plasmien hidroliseer fibrienklonte (Scott, 1991), wat die hoof-proteïenkomponent van bloedklonte is. Plasminogeen self is nie 'n aktiewe protease nie, sodat dit die vermoë behou om deur die bloed te sirkuleer sonder om klonte op te los (Lawn, 1992). Die proteolitiese aktiwiteit begin eers wanneer plasminogeen deur tPA, of 'n ander ekwivalente ensiem, gesplyt word. Die plasminogeenketting word by arginien gebreek om die aktiewe plasmien te vorm (Brown & Goldstein, 1987). Lp(a) vertoon, ten spyte van die strukturele ooreenkomste met plasminogeen, geen proteolitiese aktiwiteit nie, aangesien arginien in apo(a) met serien vervang is (Eaton *et al.*, 1987). Die strukturele ooreenkomste tussen apo(a) en plasminogeen (McLean *et al.*, 1987) vergroot die moontlikheid dat Lp(a) die fibrinolitiese sisteem deur verskeie meganismes kan beïnvloed (Loscalzo, 1991).

Hierdie meganismes sluit die volgende in:

- * Kompetisie vir sellulêre bindingsplekke
- * Kompetisie vir plasminogeenaktivering en generering
- * Kompetisie vir fibrien en fibrinogeen
- * Lp(a) se rol in die ontstaan van aterosklerotiese plaak via skuimselvorming
- * Interaksies met weefselmatrikskomponente : glikosaminoglikane (GAG) en proteoglikane (PG)
- * Lp(a)-interaksies met fibronektien

Vervolgens sal elkeen van hierdie meganismes kortliks bespreek word met die doel om Lp(a) se rol as kardiovaskulêre risikofaktor duidelik na vore te bring.

*** Kompetisie vir sellulêre verbindingsplekke**

Bindingsplekke vir plasminogeen kom wyd verspreid op perifere bloedselle (Miles & Plow, 1990) en vaskulêre endoteelselle voor. Kringels, wat in beide plasminogeen en Lp(a) voorkom, is nodig vir binding om plaas te vind. Daar word geskat dat by 'n plasma Lp(a)-konsentrasie van 30 mg/dL, die sellulêre plasminogeenbinding met tot soveel as 20 % verminder word. Endoteelsselfibrinolise word so onderdruk, en 'n pro-koagulante toestand ontstaan (Scott, 1989a; Miles *et al.*, 1989).

Lp(a) kompeteer met plasminogeen vir binding aan die plasminogeenreseptore (Edelberg & Pizzo, 1991; Gonzalez-Gronow *et al.*, 1989; Hajjar *et al.*, 1989; Miles *et al.*, 1989; Van Hodenberg *et al.*, 1991), endoteelselle en monosiete (Grinstead, 1990). Die funksie van die plasminogeenreseptore op bloedselle is om plasminogeenaktivering te versterk, plasmienaktiwiteit op die seloppervlak te lokaliseer, en die selgebinde plasmien te beskerm

teen α -2 AP se inaktiverende effek. Die gevolg van die kompetisie is dat die verplaasde plasminogeen omsetting na plasmien vryspring. Plasminogeen se fibrinolitiese funksies kan dus nie uitgevoer word nie (Scanu, 1991), terwyl Lp(a) moontlik as fisiologiese inhibeerder van plasminogeenaktiwiteit optree (Scott, 1989a). Die pro-koagulante effek van Lp(a) is daarom die gevolg van kompetisie met plasminogeen vir hoë affiniteitsbindingsplekke (Van Hodenberg *et al.*, 1991). Volgens Miles *et al.* (1989) vind hierdie kompetisie op 'n dosis-afhanklike wyse plaas. Miles & Plow (1990) rapporteer dat die LDL-partikel sonder apo(a) nie vir plasminogeenbindingsplekke kompeteer nie. Die kompetisie is dus afhanklik van die apo(a)-komponent van die totale partikel.

In teenstelling met plasminogeen waar die kringelstrukture betrokke is in die endoteelselbinding, is Lp(a) deur sialiensuur wat in die koolhidraatstruktuur vasgevang is betrokke (Pekelharing *et al.*, 1992). Volgens Gonzalez-Gronow *et al.* (1989) speel kringel 4 'n belangrike rol in die reseptorherkenning van die plasminogeenmolekuul. Plasminogeen-2 verbind sterker aan die reseptor omdat daar nie 'n belemmerende CHO-ketting is nie. Lp(a) kompeteer met plasminogeen-2 vir plasminogeenreseptorbinding.

*** Kompetisie vir plasminogeenaktivering en -generering**

'n Meganisme wat KHS en Lp(a) moontlik met mekaar verbind, is die effek van Lp(a) op plasminogeenaktivering en generering (Anonim, 1991a). Lp(a) inhibeer plasminogeenbinding aan die endoteelselbindingsplekke. 'n Gevolglike afname in plasmiegenerering deur tPA volg (Rees, 1991). Rouy *et al.* (1992) rapporteer dat hoë konsentrasies Lp(a) plasmiegenerering deur tPA op die fibrienoppervlak verlaag. Lp(a) inhibeer plasminogeenbinding aan die endoteelselle mededingend. Oppervlakgebonde plasmiegenerering word daarom onderbreek. Lp(a) reguleer moontlik die endoteelselsintese van een van die hoof fibrinolitiese proteïene, naamlik PAI. Plasmiegenerering word onderdruk. Hierdie verskynsel is egter, volgens Etingin *et al.* (1991), spesifiek vir sekere seltipes. Hajjar *et al.* (1989) bevestig die hipotese deur aan te voer dat endoteelsel-fibrinolise onderbreek word, en plasmiegenerering geïnhibeer word deur hoë vlakke Lp(a). Lp(a) kan in die aterosklerotiese letsels akkumuleer, en so belemmerde seloppervlak fibrinolise en progressiewe aterosklerose verbind. Volgens Grinstead (1990) stimuleer plasmiegenerering deur die verbinding aan fibrien te bevorder. 'n Hoë Lp(a)-konsentrasie blokkeer plasminogeenbinding aan fibrien. Plasmiegenerering word sodanig beperk.

Lp(a) inhibeer plasminogeenaktivering deur interaksies met streptokinase, urokinase en tPA (Edelberg & Pizzo, 1991). Lp(a) verbind aan plasminogeen op endoteel- en mononukleêre selle, sodat aktivering verhoed word. Fibrinolise word belemmer deurdat Lp(a) die plasminogeenverbinding aan die plaatjie se oppervlak verswak, en so plaatjiegemedieerde plasminogeenaktiwiteit verminder (Ezraty *et al.*, 1991). Simon *et al.* (1991) rapporteer dat Lp(a) fibrienstimulasie van plasminogeenaktivering deur tPA inhibeer (Edelberg *et al.*, 1990). tPA bind omkeerbaar en versadigbaar aan oppervlakgebonde Lp(a) en LDL-c.

Plasminogeenaktivering deur tPA word gevolglik geïnhibeer. Hierdie interaksie van tPA met Lp(a) en LDL-c kom beide in oplossing en op 'n oppervlak voor, maar wel deur verskillende domeine. Bas Leerink *et al.* (1992) stel dit dat die lisienbindingsarea op kringel 4 belangrik vir plasminogeenfunksionering is. Lp(a) meng daarom waarskynlik met plasminogeen se funksies in deur die kringel 4-herhalings. Simon *et al.* (1991) rapporteer dat die lisienbindingsplekke belangrik is vir tPA-Lp(a)-interaksies, terwyl kringel 4 moontlik nie so 'n belangrike rol speel nie. Aznar *et al.* (1992) rapporteer dat tPA-geïnduseerde plasminogeenaktivering verlaag is in individue met hoë sirkulerende Lp(a).

Plasminogeen-inhibering deur tPA vereis die teenwoordigheid van 'n templaar waarop die aktivering kan plaasvind. Hierdie templaar kan fibrien of heparien wees. Lp(a) inhibeer plasminogeenaktivering deur aan fibrien(-ogeen)-templaar te verbind aan die area wat aangrensend is tot gebonde tPA. Lp(a) kan aan die aktiewe area van tPA bind om plasminogeen toegang tot die area te verhoed (Edelberg *et al.*, 1990). tPA besit op sigself die vermoë om 'n omkeerbare verlaging in Lp(a) teweeg te bring (Hegele *et al.*, 1992).

Streptokinase aktiveer plasminogeen deur 'n kompleks met die ligte ketting van plasminogeen te vorm. 'n Aktiveerder word gevorm. Lp(a) en streptokinase kan ook so 'n kompleks vorm, sodat kompetatiewe inhibering van plasminogeenaktivering gevolglik ontstaan (Edelberg & Pizzo, 1991). Lp(a) vertoon, volgens Karàdi *et al.* (1988), die vermoë om in fisiologiese konsentrasies plasminogeenaktivering deur streptokinase *in vitro* te onderbreek. Edelberg *et al.* (1989) ondersteun hierdie bevinding en voer aan dat Lp(a) 'n kompetatiewe inhibeerder van streptokinase-gemedieerde plasminogeenaktivering is.

Loscalzo (1991) het die hipotese dat Lp(a) 'n bindingsarea vir tPA in die apo(a)-molekuul het, getoets. Geen bewyse kon gevind word dat Lp(a) 'n inhiberende effek op tPA-aktiwiteit in oplossing het nie. Geen bewyse vir bindings tussen tPA en Lp(a) kon in oplossing gevind word nie. Volgens Halvorsen *et al.* (1992b) is geen verskille tussen proefpersone met hoë en lae Lp(a)-konsentrasies gevind nie. Hierdie navorsers stel dit dat Lp(a) nie die fibrinolitiese proses beïnvloed nie. Lp(a) byvoeging het geen effek op plasminogeenaktivering deur tPA gehad nie. Byvoeging van Lp(a) by heelbloed het ook nie fibriendegradering beïnvloed nadat standaard koagulasie plaasgevind het nie. Halvorsen *et al.* (1992a) voer daarom ook aan dat Lp(a) nie die fibrinolitiese sisteem beïnvloed nie. Alessi *et al.* (1990) rapporteer dat Lp(a):B lipoproteïene se patogene rol nie noodwendig deur die plasma fibrinolitiese sisteem gemedieer word nie, maar wel 'n inhiberende effek op plasminogeenbinding aan endoteelselle, en op plasmiengenerering het.

Hervio *et al.* (1992) rapporteer dat inhibering van plasmiengenerering en -aktivering deur Lp(a) 'n funksie van die apo(a)-isoform is. Die isoform met die kleinste grootte, naamlik isoform B, vertoon die hoogste affiniteit vir fibrien, en is die mees effektiewe inhibeerder van plasmiengenerering. Hierdie inhibering geskied vir isoform B op 'n konsentrasie-afhanklike wyse. Isoform S2 vertoon 'n lae graad van inhibering, en S3 inhibeer plasmiengenerering glad nie.

* Kompetisie vir fibrien en fibrinogeen

Verskillende ensieme, bekend as plasminogeenaktiveerders, speel 'n rol by beskadigde dele van bloedvate. Die rol van die aktiveerders is om die plasminogeenmolekuul sodanig te verander dat dit fibriensplytingsaktiwiteit kan sneller. Die teenwoordig- of afwesigheid van plasminogeen by 'n bloedklont kan dikwels die verskil tussen die ontstaan van 'n aterosklerotiese plaak en genesing beteken. Lawn (1992) brei verder hierop uit deur aan te voer dat apo(a) moontlik 'n rol kan speel deur betrokke te wees in die genesing van bloedvatbeskadigings. As 'n bloedvat beskadig is, keer 'n fibrienklont bloeding. Die totale genesing is egter afhanklik van nuwe selgroei, wat cholesterol as selmembraankomponent vereis. As apo(a) aan die cholesteroldraer LDL-c vasheg, kan dit 'n selektiewe voordeel in wondgenesing skep as die proteïene die fibrienbindende vermoë van ongeaktiveerde plasminogeen behou. Cholesterol kan sodanig op die regte tyd afgelewer word om met weefselherstel by te staan (Lawn, 1992). Mbewu & Durrington (1990) ondersteun hierdie uitgangspunt, en rapporteer dat Lp(a) moontlik 'n stabiliserende rol op bloedklonte kan hê.

Lp(a) kompeteer met plasminogeen vir binding aan fibrien (Brown & Goldstein, 1987), maar bind swakker daaraan as plasminogeen (Lawn, 1992). Lp(a) bind tydens plasminogeenaktivering aan die fibrienoppervlak (Rouy *et al.*, 1992), en kan so 'n 30 % afname in plasmiengenerering veroorsaak (Rouy *et al.*, 1991).

Die gedeeltelike degradering van die fibrienklont open lokaliteite waar apo(a) kan bind (Lawn, 1992). As Lp(a) vasheg aan fibrien vorm 'n kompleks wat aan die wand vasheg. Proteolise, wat andersins deur fibrien plaasvind, word deur Lp(a) geblokkeer. Plasminogeenaktivering deur tPA en fibrienklonte se kliewing word geïnhibeer (Brown & Goldstein, 1987).

Lp(a) het verskeie potensiële fibrienbindingsplekke. Lp(a) bind omkeerbaar aan fibrien, wat self kovalent verbind is aan die onoplosbare weefselmatriks op 'n versadigde en spesifieke wyse. Lp(a) kompeteer effektief met tPA en plasminogeen vir fibrienbinding (Loscalzo *et al.*, 1988). Die fibrinolitiese aktiwiteit kan dus deur Lp(a) verswak word (Loscalzo *et al.*, 1988), deurdat Lp(a) onder andere klontlise, wat deur tPA geïnduseer word, verswak (Loscalzo *et al.*, 1990).

Die verbinding van Lp(a) aan fibrien word waarskynlik deur apo(a) gemedieer. Studies met rekombinante-apo(a) (r-apo(a)) toon aan dat die binding aan intakte fibrien met 'n hoë affiniteit plaasvind. 'n Funksionele heterogenisiteit is tussen die kringel 4-domeine en apo(a) in terme van fibrienbinding opgemerk (Rouy *et al.*, 1992). Loscalzo (1990) stel voor dat die hoeveelheid kringel 4-herhalings 'n meganisme kan wees waardeur Lp(a), deur aan fibrinogeen te verbind, trombose kan beïnvloed. Die fibrinolitiese tempo word so verander. Die binding aan fibrien en/of fibrinogeen kan moontlik ook deur interaksie met die lisenstrukture wees. Die heterogenisiteit van kringel 4-verbinding is moontlik te wyte aan verskille in post-translasie modifikasies van apo(a), byvoorbeeld glikosilering, verskillende

splytings of verskillende hoeveelhede kringel 4-herhalings self (Bas Leerink *et al.*, 1992). r-Apo(a) se binding aan fibrien is versterk waar die fibrienoppervlak met plasmien behandel is. Die r-apo(a) verbinding maak inbreuk op bindingsplekke wat na plasmienvertering vir plasminogeen op die fibrienoppervlak ontstaan het. As Lp(a) bind, word lise geïnhibeer, sodat cholesterol by hierdie beskadigde bloedvatwande akkumuleer. Dit ondersteun 'n assosiasie tussen trombose en aterosklerose (Rouy *et al.*, 1992).

Lp(a) besit bindingsplekke (lisienstrukture) wat interaksies met fibrien en fibrinogeen vertoon. Hierdie interaksies word deur plasmien gekataliseer. 'n Gevormde fibrientrombus by 'n beskadigde weefselwand besit die vermoë om Lp(a) te bind. As plasminogeen op die fibrienoppervlak geaktiveer word, sal dit die Lp(a)-binding verhoog, terwyl Lp(a) se binding aan fibrien die plasminogeenbinding sal beskadig. Verdere trombusafbraak word so geïnhibeer. Die trombus met Lp(a) hieraan verbind, word in die vatwand geïnkorporeer. Die lipoproteïene akkumuleer in die vatwand, en gee aanleiding tot aterosklerotiese plaakvorming (Harpel *et al.*, 1989). As Lp(a), in stede van plasminogeen op die fibrienoppervlak akkumuleer, kan klontlise geïnhibeer word as gevolg van apo(a) se onvermoë tot serienprotease-aktivering. Die totale hoeveelheid plasmien wat op die fibrienoppervlak gegeneer word, word volgens Rouy *et al.* (1991), verminder in die teenwoordigheid van hoë Lp(a)-konsentrasies.

Lp(a) versamel saam met fibrien(-ogeen) by intimale weefselbeskadigings (Scott, 1989a), en in intra- en ekstrasellulêre ruimtes (Loscalzo, 1991). 'n Aterogeniese kompleks ontstaan (Scott, 1989a). Volgens Scanu (1991) dra Lp(a) by tot die opeenhoping van fibrien op die plaak. Die kompleksvorming met fibrien veroorsaak strukturele veranderinge in Lp(a), wat daartoe lei dat makrofage en gladde spierselle die partikel makliker kan opneem. Deurdat Lp(a) aan fibrien bind, verminder dit die beskikbare hoeveelheid bindingsplekke waar trimolekulêre komplekse kan vorm. Hierdie komplekse bestaan uit tPA, plasminogeen en fibrien (Anoniem, 1991b), en besit aktiewe katalitiese vermoëns (Loscalzo *et al.*, 1990). Dié assosiasie is op sigself krities vir plasminogeenaktivering (Miles & Plow, 1990). Lp(a) bind aan die aktiveerder, en maak dit onbeskikbaar vir verbinding aan die katalitiese komplekse. 'n Klein hoeveelheid aktiewe ensiemsustraatkompleks bly oor. tPA-aktiwiteit, wat deur fibrien versterk word, word dus geïnhibeer (Loscalzo *et al.*, 1990).

Homosisteïen en ander sulfhidriellaminosure verhoog die bestaande affiniteit tussen Lp(a) en plasmienbehandelde oppervlaktes (Harpel, 1992). Plasmienbehandeling van byvoorbeeld 'n fibrienoppervlak verhoog die hoeveelheid Lp(a)-bindingsplekke vyfvoudig (Harpel *et al.*, 1992). Homosisteïen versterk Lp(a) se verbinding aan intakte fibrien (Harpel & Borth, 1992), terwyl konsentrasies so klein as $8 \mu\text{M}$ 'n betekenisvolle verhoging in Lp(a) se affiniteit vir fibrien veroorsaak. Homosisteïen lewer 'n twintigvoudige verhoging in die affiniteit tussen Lp(a) en plasmienbehandelde fibrien, en 'n viervoudige verhoging vir ongemodifiseerde fibrien (Harpel *et al.*, 1992). Die fibrienbindingsaktiwiteit van gel-gefiltreerde homosisteïen-behandelde Lp(a) is self ongeveer tienvoudig verhoog. Daar word vermoed dat homosisteïen 'n gedeeltelike afname in die inter- en intrakettingdisulfiedbande van Lp(a) veroorsaak, wat 'n verandering in apo(a) se kringeloriëntasie veroorsaak, sodat addisionele fibrienbindingsplekke

blootgestel word (Harpel & Borth, 1992). Volgens Harpel *et al.* (1992) kan dit moontlik aanleiding daartoe gee dat die reaktiwiteit van die plasminogeenagtige deel van die molekule (apo(a)) verhoog. Die insluiting van die Lp(a)-fibrienkompleks in die intima tydens weefselherstel dra by tot die vorming van 'n aterosklerotiese plaak (Harpel & Borth, 1992). Onsekerheid bestaan of homosisteïen 'n toename in die totale hoeveelheid blootgestelde bindingsplekke aan die Lp(a) veroorsaak, en of die totale hoeveelheid fibrienoppervlak toeneem (Harpel *et al.*, 1992).

Homosisteïen beïnvloed, volgens Harpel (1992), nie die binding van plasminogeen of r-apo(a) aan fibrien nie. Lp(a) en homosisteïenverbindings word deur E-aminokaproësuur (EACA) geïnhibeer, wat 'n moontlike aanduiding gee van lisienbindingspesifisiteit (Harpel *et al.*, 1992).

* Lipoproteïen(a) se rol in die ontstaan van aterosklerotiese plaak via skuimselvorming

'n Kovalente binding van apo(a) aan apo B-100 verhoed ander apo B-bevattende lipoproteïene om met die LDL-reseptor te bind (Scanu, 1990). Lp(a) bind aan apo B-100, en besit dus die vermoë om met die LDL-reseptor te reageer (Scanu, 1988). As LDL-c in hoë konsentrasies in die plasma van 'n individu teenwoordig is, word die meeste apo B/E-reseptore gevul, en kan Lp(a) nie effektief vir die verbinding kompeteer nie. 'n Alternatiewe weg om Lp(a) te verwyder moet daarom gevind word. Hierdie weë kan deur endoteel-makrofaagopname en skuimselvorming wees (Morris, 1990). Lp(a) is moontlik nie 'n sterk ligand vir die LDL-reseptor nie, sodat dit waarskynlik deur die opruimingsweg opgeneem word (Scanu & Fless, 1990).

Makrofage vorm deel van die liggaam se meganisme om afvalstowwe te verwyder. Die selle besit gespesialiseerde eienskappe wat die vermoë daaraan gee om mikrobies, onder andere geoksideerde proteïene en lipiede, in te neem. In situasies waar makrofage te veel geoksideerde LDL-c opneem, kan die opruimingsrol nie vervul word nie. Lipiedbelaaide skuimselle vorm wat in bloedvate kan vassteek. Die daaropvolgende reaksie wat gesneller word, is dat groeifaktore vrygestel word, en selvermenigvuldiging daardeur bevorder word. Dit gee aanleiding daartoe dat die arteriële wand verdik (Lawn, 1992). Die omsetting van makrofage na skuimselle kan daartoe lei dat aterosklerotiese plaak ontstaan (Scanu *et al.*, 1991).

Die eerste stap in die vormingsproses van plaak is 'n vaskulêre besering of verhoogde koagulase (Edelberg *et al.*, 1990). Cholesterolakkumulase in makrofage gee aanleiding daartoe dat skuimselle, wat voorlopers van aterosklerotiese plaak is, ontstaan. Selkultuurstudies gee egter aanleiding tot bevraagtekening vir die geldigheid van so 'n simplistiese meganisme (Scanu & Fless, 1990). Lp(a) is volgens Loscalzo (1990) betrokke in die cholesterolmetabolisme. Dit word moontlik in selle opgeneem, waarna die

cholesterolkomponent vrygestel word. Lp(a) het dus die vermoë om die *de novo*-cholesterolsintese met 'n soortgelyke meganisme as LDL te reguleer.

Lp(a) word moontlik deur makrofage opgeneem, waarskynlik met behulp van die opruimingsreseptorweg (Loscalzo, 1990). Lp(a) kan na oksidasie ook aan die makrofaag vasheg, en omsetting na skuimselle bevorder (Lawn, 1992). Gemodifiseerde lipoproteïene word deur die reseptore wat op monosiet-makrofage voorkom herken. Hierdie reseptore is bekend as die opruimingsreseptore. Die verbinding word waarskynlik deur die apo(a)-gedeelte van die Lp(a)-partikel gemedieer (Powell *et al.*, 1989) en is spesifiek vir hoë affiniteitsreseptore (Zioncheck *et al.*, 1991). Die binding van Lp(a) aan die reseptore kan aanleiding tot die ontstaan van skuimselle gee. Die opruimingsreseptore word nie deur die selcholesterolinhoud beheer nie. 'n Algemene eienskap van LDL-modifikasie wat tot opname deur die opruimingsreseptore lei, is 'n toename in die negatiewe lading. Lp(a) kan dus moontlik opgeneem word deur die teenwoordigheid van die negatief gelaaië apo(a) (Zioncheck *et al.*, 1991). Kojima *et al.* (1991) rapporteer voorts dat hoë Lp(a)-konsentrasies gladdespierselmigrering versterk deur transformerende groeifaktor- β -konsentrasies te verminder (TGF- β). Dit dra by tot die vorming van aterosklerotiese letsels.

* Interaksies met weefselmatrikskomponente: Glikosaminoglikane en proteoglikane

Volgens Scanu *et al.* (1991) besit Lp(a) ook die vermoë om oor die endoteel na die arteriële wand te beweeg om sodoende die intima te bereik. Hierdie proses word nie deur 'n reseptor gemedieer nie (Loscalzo, 1990; Scanu & Fless, 1990). Die omvang van die oordragsproses van Lp(a) vanuit die plasmakompartement na die arteriële wand, is waarskynlik groter as die plasma Lp(a)-konsentrasie verhoog is, omdat 'n konsentrasiegradiënt sal ontstaan (Scanu *et al.*, 1991). Lp(a) besit strukturele eienskappe wat die vermoë daaraan gee om interaksies te vertoon met glikosaminoglikane (GAG) en proteoglikane (PG) (Loscalzo, 1990; Scanu, 1991). Die interaksies van Lp(a) met hierdie komponente van die arteriële intima kan dalk 'n belangrike stap wees om aterosklerose te bevorder (Scanu, 1991), deurdat dit die akkumulering van lipoproteïencholesterol en hemostatiese faktore bevorder (McConathy, 1991).

Lawn (1992) rapporteer dat hierdie matrikskomponente, byvoorbeeld fibronektien, GAG, kollageen en elastien, sterk aan Lp(a) bind (McConathy & Trieu, 1991; Scanu, 1990). Lp(a) kan dus in die arteriële intima akkumuleer na interaksies met bogenoemde komponente (Scanu, 1990). Oksidasie van die lipoproteïenkomponente word bevorder, en so ook omsetting na monosiet/makrofage (McConathy & Trieu, 1991). Grinstead (1990) stel dit selfs dat die Lp(a)-plasminogeenverbinding, of Lp(a)-GAG-komplekse cholesterolsteroving in makrofage sterker as LDL-GAG stimuleer. Hierdie stelling word deur Kostner *et al.* (1986) bevestig. Bihari-Varga *et al.* (1988) rapporteer dat by 'n soortgelyke cholesterolkonsentrasie Lp(a)-GAG komplekse 'n 1.3-voudige hoër cholesterolsterifisering as LDL-GAG teweegbring.

Die vorming en akkumulering van skuimselle in die arteriële wand word verhoog, en dit dra by tot die aterogenisiteit van Lp(a) (McConathy & Trieu, 1991). Aangesien daar ook vrye GAG en PG in sirkulerende bloed teenwoordig is, kan dit 'n bydrae lewer tot die aterogenisiteit wat aan Lp(a) verbonde is (Bihari-Varga *et al.*, 1988).

Smith & Crosbie (1991) rapporteer dat geen verwantskap gevind kon word tussen die serum Lp(a), en die Lp(a) in die intima nie. Dit gee aanleiding daartoe dat die aterogenisiteit van Lp(a) eerder geassosieer word met ekstrasellulêre lipiedakkumulering. Smith & Cochran (1990) meen dat die ekstrasellulêre lipiede in die aterosklerotiese letsels skynbaar direk vanuit die plasma LDL afgelei word. Lp(a) is egter steeds verantwoordelik vir die meeste apo B-bevattende lipoproteïene wat in die letsels geïmmobiliseer is. Daar word ook gerapporteer dat die Lp(a)-inhoud van die intima afhanklik is van die Lp(a)-konsentrasie in die bloed, en die tipe letselweefsel. In oorgangweefsel is daar byvoorbeeld 'n betekenisvolle korrelasie gevind tussen die hoeveelheid vrygestelde Lp(a) en konsentrasie Lp(a) in die bloed.

* Lipoproteïen(a)- (Lp(a)) en fibronektien-interaksies

Monosiete bind aan elemente in die sub-endoteel van bloedvatwande in respons op fisiologiese en/of patofisiologiese stimuli as dit die sirkulasie verlaat. *In vitro* besit monosiete die vermoë om aan fibronektien te bind (Brown *et al.*, 1989). Fibronektien is een van die hoofkomponente in bloedvatwande (Brown *et al.*, 1989; Ehnholm *et al.*, 1990), en is een van die komponente van verbindingsweefsel wat in aterosklerotiese plaak vorm (Stenman *et al.*, 1980). Tydens 'n ondersoek na die fibronektien-inhoud van normale en aterosklerotiese areas van die mens se aorta, was die fibronektien-inhoud in die plaak hoër as in die normale intima (Orekhov *et al.*, 1984).

Apo(a) besit die vermoë om aan geïmmobiliseerde fibronektien te bind, en spesifiek aan die C-terminale heparienbindingsdomein (Ehnholm *et al.*, 1990; Salonen *et al.*, 1989). Heparien is die enigste GAG wat vir verbinding aan die matriks met apo(a) kompeteer (McConathy, 1991). Inkubasie van Lp(a) met fibronektien gee aanleiding tot fibronektien-fragmentasie. Die proteolitiese aktiwiteit is gelokaliseer tot apo(a) en is skynbaar soortgelyk as die van serienprotease (Ehnholm *et al.*, 1990; Salonen *et al.*, 1989).

Na sellulêre beskadiging word fibronektien neergelê in die beskadigde weefsels asook in fibrienklonte voordat herstel begin. Hierdie neerlegging word gevolg deur Lp(a) neerlegging, en 'n vroeë aterosklerotiese plaak vorm. Dit kan daarom nog 'n moontlike meganisme wees waardeur Lp(a) se aterogenisiteit verduidelik kan word (Salonen *et al.*, 1989).

2.2.9.5 SAMEVATTING

Uit voorafgaande literatuur kom dit na vore dat daar steeds verskeie aspekte rondom Lp(a) is wat kontroversieel is. Só byvoorbeeld is die rol van die LDL-reseptor en die LDL-reseptorgeenmutasie nog nie bo alle twyfel vasgestel nie. Verskeie navorsers glo dat die LDL-reseptor wel 'n rol het om te vervul in Lp(a) se metabolisme. Ander navorsers glo dat Lp(a) deur 'n onafhanklike weg gekataboliseer word, sodat die LDL-reseptor 'n kleiner rol in die katabolisme van Lp(a) vervul, die presiese omvang waarvan nog nie bepaal is nie. Dit is dus duidelik dat verdere navorsing in verband met hierdie kwessie vereis word, sodat moontlike of addisionele meganismes ondersoek en beskryf kan word.

Dit blyk ook uit die literatuur dat Lp(a) nie manipuleerbaar is nie. Aangesien dit bekend is dat Lp(a) 'n risikofaktor vir die ontstaan van KHS is, moet daar gepoog word om wyses waardeur die Lp(a)-konsentrasie in pasiënte verlaag kan word, te vind. Meer navorsing betreffende die genetiese bepaling van Lp(a)-serumkonsentrasies en die rol van die verskillende isoforme in die konsentrasiebepaling is dus noodsaaklik.

Aangesien die funksie van Lp(a) nog nie beslis bepaal is nie, kan meer navorsing rondom hierdie aspek gedoen word. Uitsluitel moet verkry word of Lp(a) 'n rol het in die vatgenesingsproses, en of dit dalk net aterogenies word sodra konsentrasies te hoog word vir die liggaam om te hanteer. Dit is dus duidelik dat daar nog verskeie aspekte rondom Lp(a) is wat nog nie uitgeklaar is nie, en verdere navorsing vereis.

HOOFSTUK 3

METODES

3.1 INLEIDING

Hierdie hoofstuk sal inligting verskaf aangaande die studie-ontwerp, die keuse van proefpersone, die bloedtrekprosedure en die verskillende metodes wat gebruik is om die veranderlikes te meet. Alle eksperimentele werk is uitgevoer in die laboratoria van die Departement Voeding, Potchefstroomse Universiteit vir Christelike Hoër Onderwys, die Departement Chemiese Patologie, Universiteit van Pretoria en aan die Departement Mensgenetika, Universiteit van Stellenbosch. Die koëffisiënt van variasie (KvV) van die verskillende metodes word ook gerapporteer, en is soos volg bereken:

$$\text{KvV} = \text{Standaardafwyking} \div \text{rekenkundige gemiddeld} * 100$$

Die studie is goedgekeur deur die Etiekkomitee van die Potchefstroomse Universiteit vir Christelike Hoër Onderwys. Proefpersone het skriftelike toestemming vir deelname aan die studie verleen.

3.2 STUDIE-ONTWERP

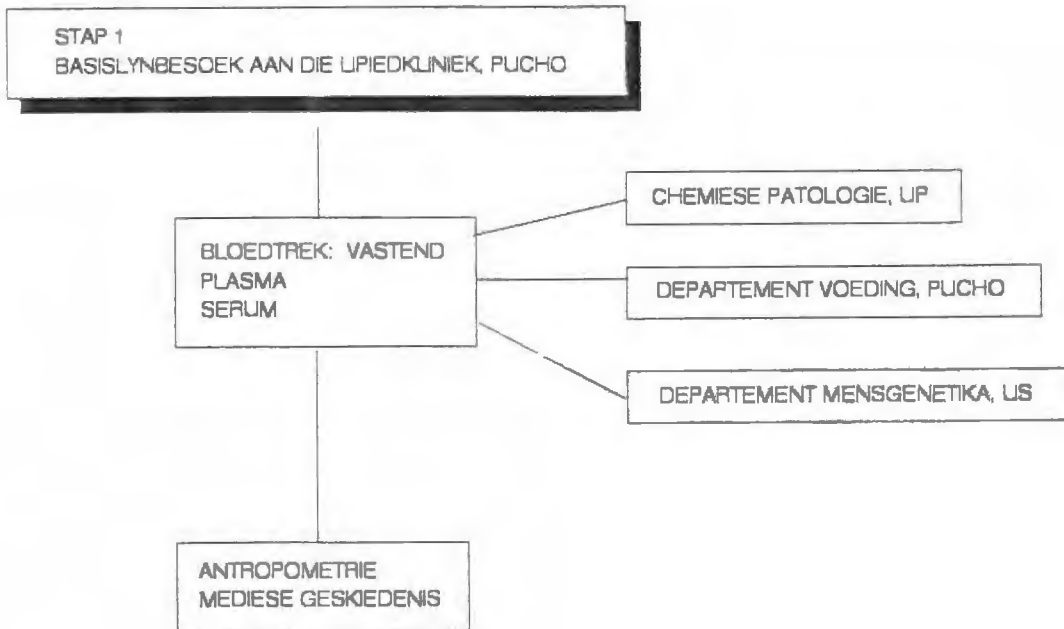
3.2.1 INLEIDING

Dié studie is 'n deursnit-beskrywende studie van die lipoproteïen(a) (Lp(a))-waardes, verspreiding en variasie van 'n groep hiperlipidemiese Afrikaners in Potchefstroom. 'n Groot aantal veranderlikes is by die proefpersone gemeet om moontlike korrelasies tussen Lp(a) en ander veranderlikes te bereken, in 'n poging om faktore wat Lp(a) in hierdie populasie beïnvloed, te identifiseer. Die ontwerp van die studie word stapsgewys in Figuur 3.1 (stap 1 tot stap 4) uiteengesit.

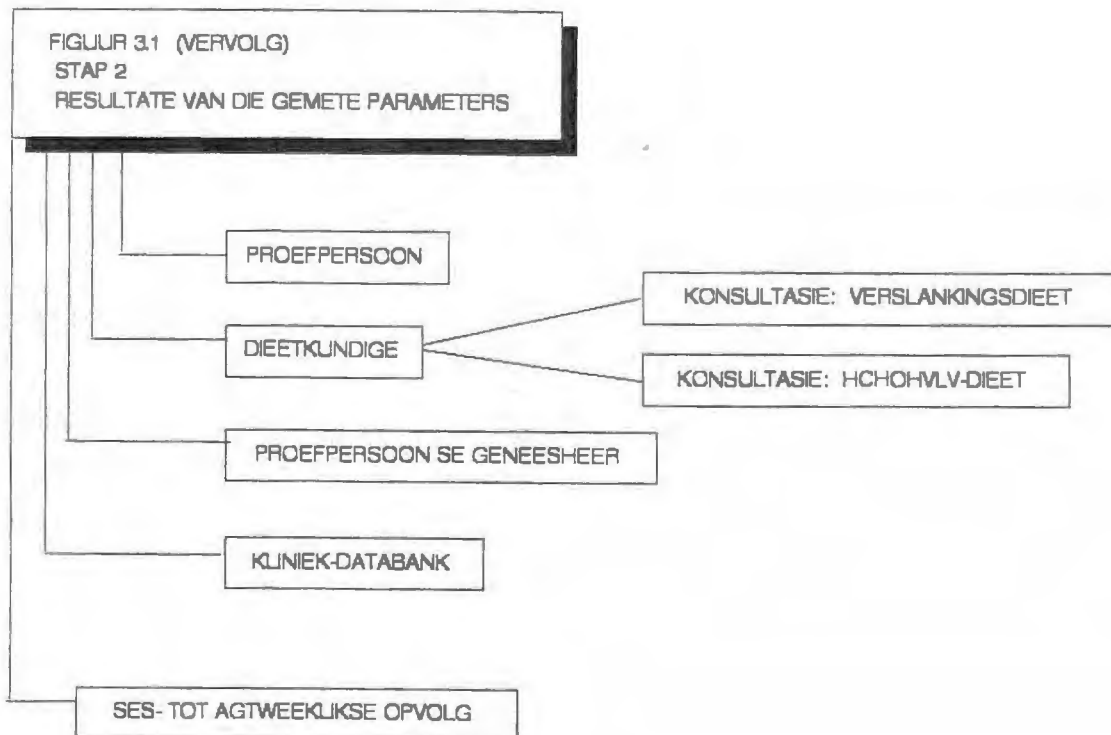
3.3.2 PROEFPERSONE

Proefpersone was almal pasiënte van die Lipiedklinik, PU vir CHO, Potchefstroom. Die studiepopulasie (n = 340) is saamgestel uit Suid-Afrikaners wat die Lipiedklinik besoek het in die periode Januarie 1992 tot Mei 1993. Die besoeke het op 'n ongeveer ses- tot

agtweeklikse basis plaasgevind. Die studiepopulasie is onderverdeel in vyf subgroepe na voldoening aan sekere insluitingskriteria, soos hieronder bespreek (Figuur 3.1 Stap 2).



FIGUUR 3.1'n Skematiese uiteensetting van die dwarsdeursnit beskrywende studie.



hchohvlv = hoë koolhidraat, hoë vesel, lae vetdieet

Die basislynkarakteristieke van die proefpersone word in Tabel 3.1 weergegee. In hierdie studie is die proefpersone tussen die groepe nie presies afgepaar nie. Die gemiddelde ouderdomme en ander parameters tussen die groepe verskil dus. Die diabetiese proefpersone was byvoorbeeld hoofsaaklik nie-insulienafhanklike diabetese (NIDDM), wat normaalweg eers na veertigjarige ouderdom simptome van diabetes mellitus (DM) ontwikkel. Die gemiddelde ouderdom van die diabetiese proefpersone is dus aansienlik hoër as dié van die ander groepe. Die normolipidemiese proefpersone is kontrole of referensiepersone wat gereeld gemoniteer is om die seisoenale effekte op serumveranderlikes vas te stel.

TABEL 3.1 BASISLYNKARAKTERISTIEKE [GEM(SA)] VAN DIE VYF EKSPERIMENTELE GROEPE

	KONTROLE	HIPERLIPS	FH (bevestig)	FH (vermoedelik)	DIABETE
N	48	133	36	76	47
MANS:VROUENS	25:23	65:68	20:16	37:39	31:16
OUERDOM (jaar)	39.5 (16.3)	37.4 (14.1)	34.2 (16.2)	40.3 (15.9)	52.3 (17.6)
LENGTE (m)	1.68 (0.19)	1.70 (0.10)	1.67 (0.18)	1.67 (0.20)	1.70 (0.10)
MASSA (kg)	74.75 (13.8)	76.25 (10.4)	67.60 (7.9)	75.7 (12.6)	84.0 (14.3)
LMI (kg/m ²)	25.3 (2.2)	26.1 (1.06)	24.1 (0.14)	26.4 (1.2)	29.8 (1.5)
MIDDEL (cm)	84.6 (12.9)	86.4 (9.4)	80.2 (8.1)	87.3 (11.5)	97.0 (11.2)
HEUP (cm)	100.9 (4.0)	101.7 (0.6)	97.9 (0.1)	100.4 (2.1)	108.3 (0.6)
MH-verhouding	0.8	0.8	0.8	0.9	0.9
SISTOLIESE BLOEDDRUK (mm Hg)	119.5 (6.1)	120.1 (5.5)	125.0 (0.8)	121.5 (3.7)	131.6 (2.3)
DIASTOLIESE BLOEDDRUK (mm Hg)	76.5 (4.7)	75.6 (5.4)	77.4 (2.5)	77.4 (4.5)	82.3 (0.8)
AANTAL PROEFPERSONE:					
ROOK	3	18	5	8	3
OEFENING (onaktief:matig:baie)	6:26:12	28:68:33	16:18:10	12:43:20	11:31:5
PRE:POST-MENOPOUSAAL *	1:6	18:2	6:1	9:8	3:2
ORALE VOORBEHOEDJING *	3	9	1	2	0
HORMOONVERVANGING *	5	19	4	10	3
HISTEREKTOMIE	10	20	4	13	10
ANGINA	2	7	5	15	9
FAMILIEGESKIEDENIS: KHS	22	79	33	54	17
OMLEIDING		1	1	9	2
MIOKARDIALE INFARKSIE			1	5	1
BEROERTE	1			1	1
BLOEDKLONTE	2	5	4	3	5
XANTHOMAS		4	6	7	1
ARCUSSE			4	2	

* Hierdie data is nie 'n volledige weergawe van alle proefpersone nie, aangesien slegs sekere vrouens bereid was om hierdie inligting te gee

LMI = liggaamsmassa-indeks

MH-verhouding = middel:heup-verhouding

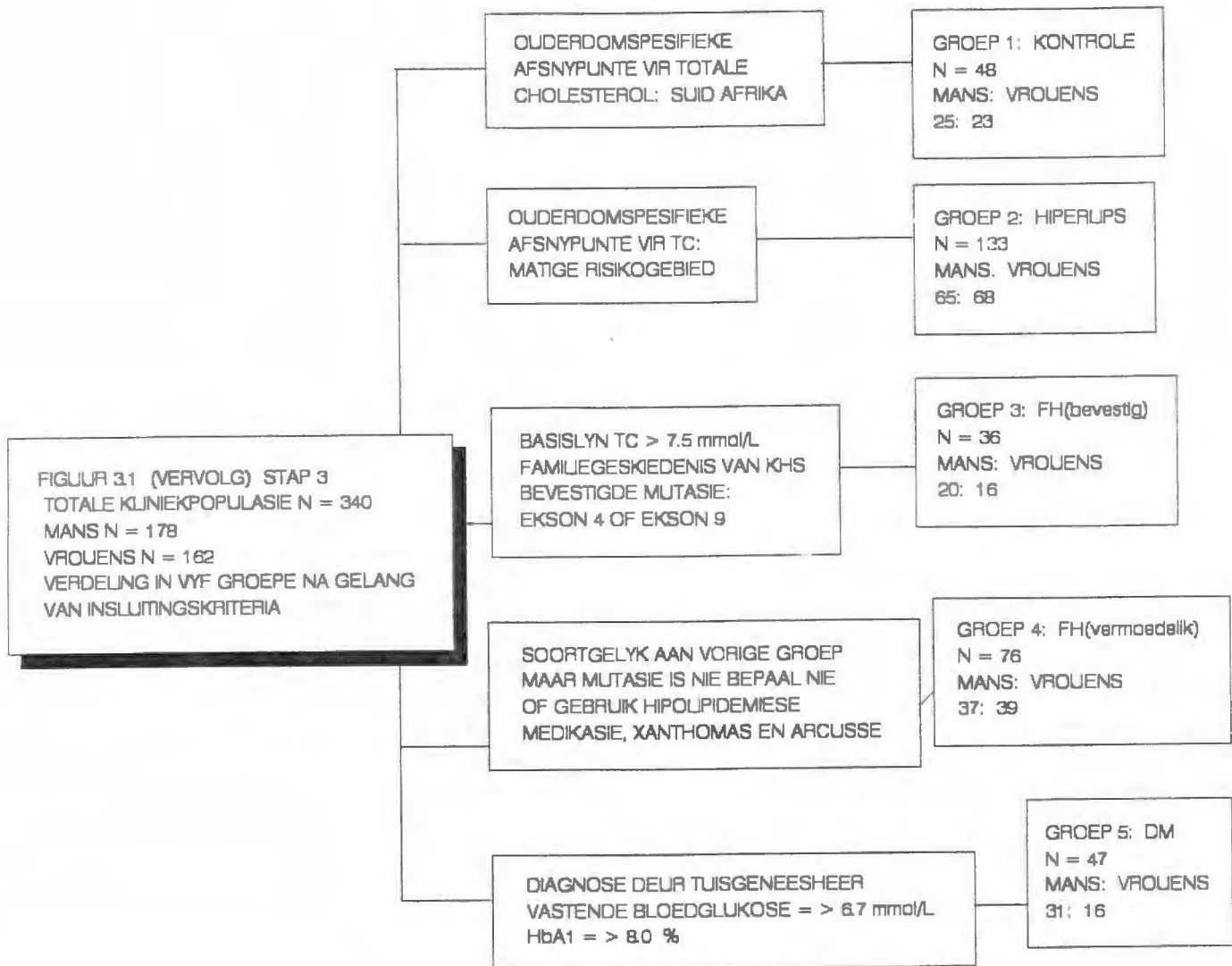
Tabel 3.2 dui die basislynmedikasie van die proefpersone in al vyf die proefgroepe aan, asook middels wat op gereelde basis geneem is. Die normolipidemiese proefpersone het 'n verskeidenheid tipes medikasie gebruik, soos byvoorbeeld medikasie vir bloeddruk en anti-depressante. Dit is belangrik om daarop te let dat tydens basislyn slegs drie (2 %) van die hiperlipidemiese (nie-familiële hipercholesterolemiese) proefpersone hipolipidemiese medikasie gebruik het, terwyl 46 % van die familiële hipercholesterolemiese proefpersone (bevestig en vermoedelik) reeds medikasie geneem het met intrede tot die Lipiedkliniek.

TABEL 3.2 BASISLYNMEDEKASIE VAN DIE VYF EKSPERIMENTELE GROEPE

MEDIKAMENT	NORMOLIPIDEMIES n = 46	HIPERLIPIDEMIES n = 133	FH (bevestig) n = 36	FH (vermoedelik) n = 76	DIABETE n = 47
HIPOLIPIDEMIESE MIDDELS:					
CHOLESTERAMIEN		1	2	2	
HMG koA RI			19	24	
FIBRATE		2	3	4	1
ANTI-OKSIDANTE			2		
MIDDELS VIR BEHANDELING VAN:					
DIABETES MELLITUS					37
HARTVERSAKING	1	1	3	2	4
VERHOOGDE URIENSUUR		2		3	5
DEPRESSIE	2	4	1	9	3
ANTI-STOLLINGSMIDDELS	3	5	6	11	6
HIPERTENSIE	8	15	4	16	17
SKILDKLIERAFWYKINGS	4	7	0	7	2
EPILEPSIE		1		1	
HOOIKOORS		1			
ARTRITIS	2				2
ASMA	1				1
JIG	1	1			1
PARKINSONISME		1		1	
ULKUS/SVK-VERSTEURINGS	1	3		8	1

n = aantal proefpersone wat 'n sekere medikament neem

Daar het 340 proefpersone aan die projek deelgeneem, waarvan 162 vrouens en 178 mans was. 'n Verdere onderverdeling van die totale groep proefpersone in vyf subgroepe na voldoening aan sekere insluitingskriteria is gemaak. Die groepe is naamlik normolipidemiese proefpersone (NL, groep 1), dieet-geïnduseerde hiperlipidemiese proefpersone (HL, groep 2), bevestigde familiële hipercholesterolemiese proefpersone (FH, groep 3), vermoedelik familiële hipercholesterolemiese proefpersone (FH, groep 4) en diabetes mellitus-proefpersone (DM, groep 5) (Figuur 3.1 Stap 3).

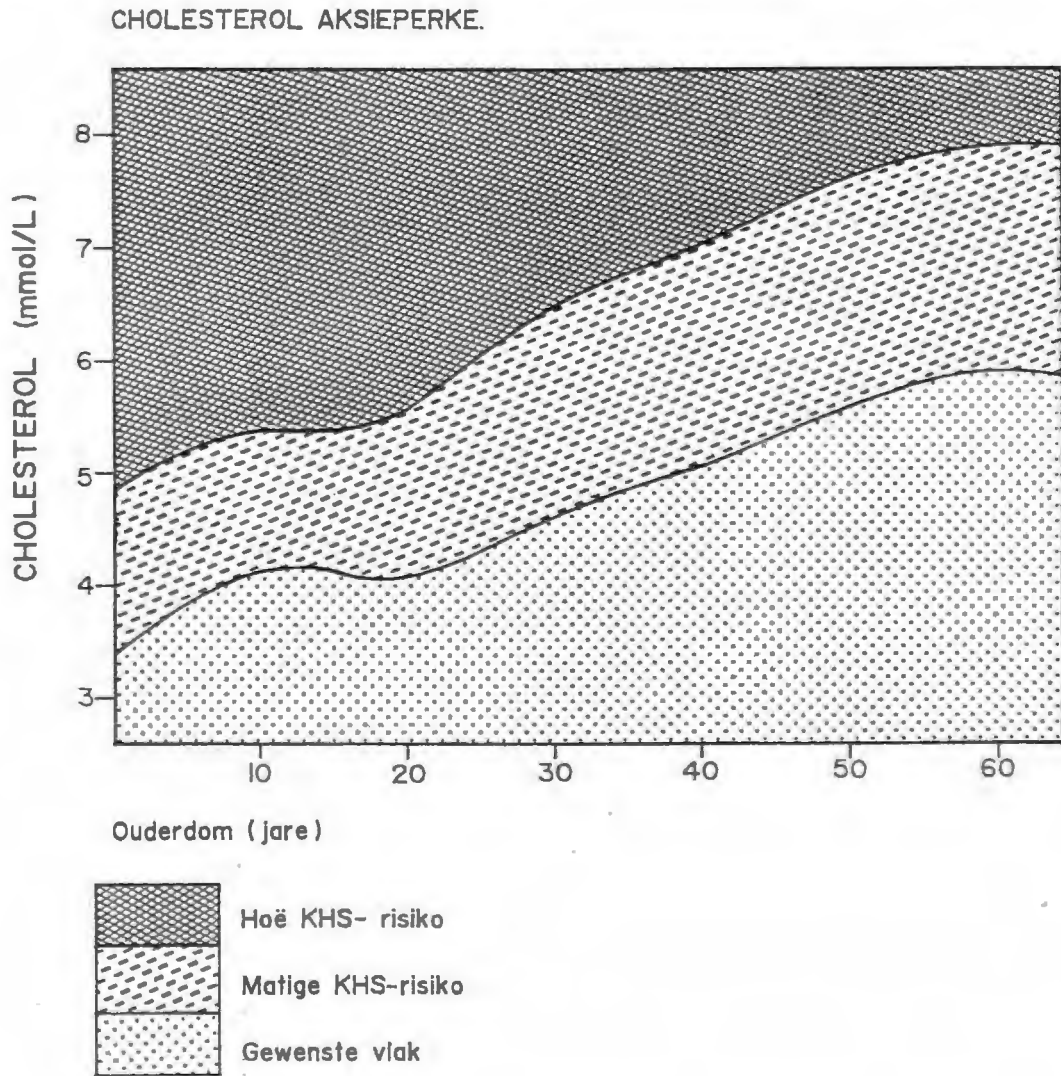


Die insluitingskriteria vir die groepe was soos volg:

- Groep 1:** Normolipidemiese proefpersone is geklassifiseer na gelang van die konsentrasie van totale serumcholesterol (TC) tydens "basislyn" (Met "basislyn" word daar verwys na die waarde wat verkry is met die eerste besoek aan die Kliniek. Dikwels was dit pasiënte wat na jare se behandeling vir 'n ander kwaal as hiperlipidemie deur die tuisgeneesheer na die Kliniek verwys is. "Basislyn" verwys dus nie noodwendig na 'n eerste onbehandelde waarde nie). Die ouderdomspesifieke afsnyppunte vir TC in Suid-Afrika is aangewend (Rossouw *et al.*, 1988). Geeneen van hierdie proefpersone het dus hipolipidemiese middels gebruik nie.
- Groep 2:** "Dieet-geïnduseerde" hiperlipidemieë is op 'n soortgelyke wyse as die normolipidemiese groep geklassifiseer, maar die TC-konsentrasie het in die matige risikogebied geval.
- Groep 3:** Bevestigde familiële hipercholesterolemiese pasiënte het 'n "basislyn" TC van ≥ 7.5 mmol/L, 'n familiegeskiedenis van koronêre hartvatsiektes (KHS) en 'n bevestigde mutasie op ekson 4 of ekson 9 van die LDL-reseptorgeen gehad.
- Groep 4:** Vermoedelike familiële hipercholesterolemiese is pasiënte wat deur die

tuisgeneesheer as FH gediagnoseer en behandel is (soos groep 3), maar waarvan die LDL-reseptorgeenmutasie nog nie vasgestel is nie (dié proses is nog aan die gang). Wanneer proefpersone 'n "basislyn" TC van ≥ 7.5 mmol/L met die gebruik van hipcholesterolemiese medikasie, en xanthomas of arcusse vertoon het, is hulle ook in die groep ingesluit.)

Groep 5: Diabetes mellitus-pasiënte, gediagnoseer deur die pasiënte se tuisgeneesheer en bevestig in die Kliniek met vastende bloedglukose $> 6,7$ mmol/L en HbA1 > 8.0 %.

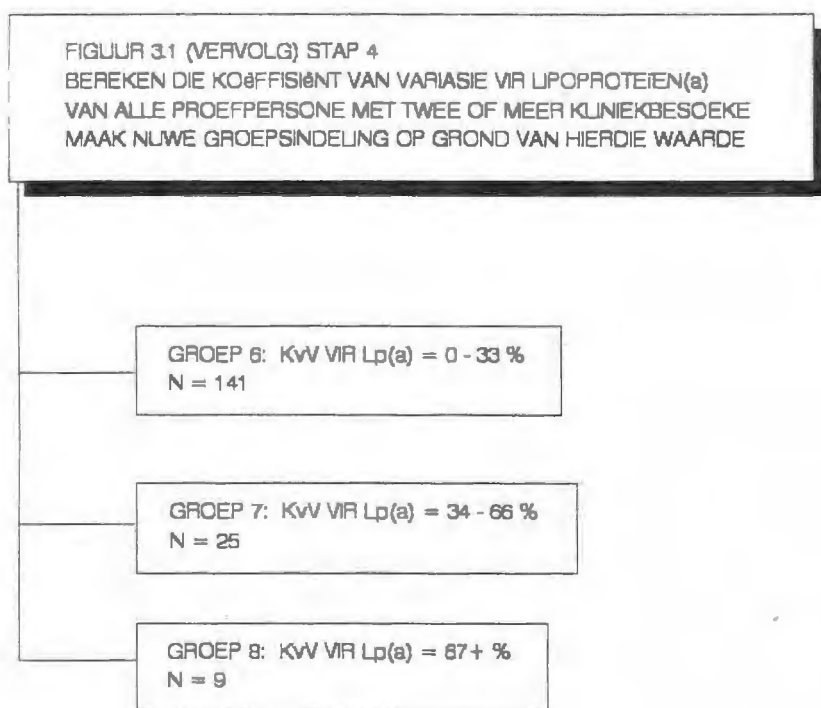


FIGUUR 3.2 Die cholesterol aksieperke. Aangepas uit: Rossouw *et al.*, 1988.

3.3.3 LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))-VARIASIES

Tydens die tweede fase van die ondersoek is die KvV van Lp(a) vir elke proefpersoon wat twee of meer besoeke aan die Lipiedklinik afgelê het, bepaal (Figuur 3.1 Stap 4). Die proefpersone is toe op grond van hierdie KvV herverdeel in drie nuwe groepe, onafhanklik van geslag en lipiedstatus, soos hieronder in meer besonderhede beskryf word (normolipidemiese, hiperlipidemiese, FH en DM-pasiënte gemeng). Die KvV is bereken deurdat die SA en

rekenkundige gemiddeld van Lp(a) vir elke proefpersoon wat twee of meer besoeke afgelê het, bereken is. Hierdie waardes is toe aangewend om die KvV vir elke proefpersoon te bereken volgens die bogenoemde formule (kyk 3.1). Die proefpersone is hierna geherklassifiseer na gelang van elkeen se KvV. Drie nuwe groepe is so saamgestel, en benoem as groep 6, 7 en 8. Groep 6 word saamgestel uit alle proefpersone waarvan die KvV vir Lp(a) tussen 0-33 % was (n = 141). Proefpersone waarvan die KvV vir Lp(a) tussen 34-66 % was, is ingedeel in groep 7 (n = 25). Groep 8 is saamgestel uit proefpersone waarvan die KvV vir Lp(a) 67 % en hoër was (n = 9) (Figuur 3.1 stap 4). Daar is op 'n waarde van 33 % as 'n klein variasie vir die metode besluit, nadat aangetoon is dat die KvV van duplikate monsters, wat oor 'n verloop van tyd "blind" gedoen is, se variasie 33 % was. Hierdie variasie verteenwoordig dus die analitiese variasie wat ook tussen-toetsstel ("between batch") variasie insluit. Hierdie monsters se konsentrasies het van < 16- > 840 E/L Lp(a) gewissel.



3.3.4 OPNAME VAN PROEFPERSONE IN DIE KLINIEK

Pasiënte is na die kliniek verwys deur die pasiënt se algemene praktisyn. 'n Afspraak vir die neem van vastende bloedmonsters (tussen 07:00 en 10:00) is met die klinieksuster gemaak. Massa (kg), lengte (m), bloeddruk (mm Hg), middel- en heupafmetings (cm) is met elke besoek gemoniteer. Proefpersone het tydens die eerste besoek 'n opnamevorm ingevul (bylae 1), waarin inligting betreffende die pasiënt se mediese geskiedenis, gebruik van medikasie, rookgewoontes, aktiwiteitsvlakke en kliniese inligting vervat is. Pasiënte het hulself geklassifiseer as onaktief, matig aktief of aktief, waar eersgenoemde geen oefening ingesluit het nie, matige aktiwiteit 1-2 oefensessies per week, en aktief 3-4 oefensessies per week was. Hierdie vorm is met elke besoek gekontroleer, en in geval van veranderinge is dit sodanig aangeteken.

Nadat die eerste bloedanalises gedoen is, is pasiënte na gelang van die lipogramresultate versoek om vir verdere opvolgbesoeke aan te meld. Hierdie opvolgbesoeke het normaalweg met ses- tot agtweeklikse intervalle plaasgevind. Dieetkonsultasies waartydens 'n toepaslike hipocholesterolemiese- en/of 'n verslankingsdieet, normaalweg die hoë-koolhidraat, hoë-vesel, lae-vetdieet (HCHOHVLV), vir elke individuele pasiënt voorgeskryf is, is by 'n geregistreerde dieetkundige, verbonde aan die Lipiedkliniek, gereël. Indien 'n verandering betreffende die gebruik van 'n spesifieke medikament aanbeveel kon word, het dit in ooreenstemming met die betrokke pasiënt se geneesheer geskied. Geneeshere is deurentyd op hoogte gehou van pasiënte se vordering. Pasiënte wat op verslankingsdiëte geplaas is, se massaverlies is weekliks gemoniteer.

3.3.5 DIEETVOORSKRIFTE

Pasiënte het riglyne betreffende die hoë-koolhidraat, hoë-vesel, lae-vetdieet (HCHOHVLV) deur 'n geregistreerde Dieetkundige ontvang. Algemene riglyne van die dieet is soos volg:

- * Eet gereeld ses klein maaltye per dag.
- * Moenie meer as een klein porsie (50-80 g) dierlike proteïen per dag eet nie (dit is vleis, vis, pluimvee, eiers of kaas). Ten minste drie keer per week moet hierdie dierlike proteïen 'n donkergekleurde vissoort wees (sardyne, sardiens, tuna, snoek of kipper).
- * Drink of gebruik 500 mL afgeroomde melk per dag. Dertig gram vetvrye maaskaas is gelykstaande aan 250 mL melk.
- * Eet een porsie droëbone of lensies per dag, dit is 100 -150 g gaar massa.
- * Eet ses klein porsies volgraanvoedsels per dag, een met elke maaltyd: 'n 30-40 g snytjie volgraanbrood, pap gekook van 20-30 g rou meel, provitas (± 20 g),
- * pastas, mieliegruis, rys, stampkoring: 100-150 g gaar massa.
- * Eet ten minste vyf porsies (± 100 g) uit die vrugte-groentegroep per dag.
- * Moenie olie, botter of margarien in voedselvoorbereiding gebruik nie. Drie teelepels van 5 g elk word toegelaat as smeer op brood of as olie in slaai.
- * Gebruik slegs vetvrye of baie lae vetprodukte.
- * Bak semels vir drie uur by 100 °C om die fitate te inaktiveer, smaak te verbeter en te steriliseer. Sluit semels geleidelik in die dieet in, naamlik een-derde teelepel per dag vir 3-5 dae; twee-derde teelepel per dag vir 3-5 dae; een teelepel per dag vir 3-5 dae ensovoorts, tot 'n maksimum hoeveelheid van 9 teelepels per dag.

Diabetiese pasiënte het 'n afsonderlike verslankingsdieet ontvang as deel van 'n ondersoek na die langtermyn-effekte van droëbone en 'n getekstureerde sojaproteïenprodukt op die metaboliese beheer van tipe II diabetes mellitus-pasiënte (Verster, 1993). Die persentasie van totale energie deur proteïene verskaf was 18 %, vet 25 % en CHO 57 %. Geen suiker is in

die dieet toegelaat nie. Porsiegroottes vir die droëbone en soja was onderskeidelik 150 g gaar massa, en 50 g rou massa.

3.6 VERKRYGING VAN BLOEDMONSTERS

Monsters is by proefpersone geneem na afloop van 'n 10-12 uur vasperiode. Normaalweg het monsterversameling tussen 7:00-10:00 plaasgevind. Die dubbelspuitmetode met steriele infusiestelle van Johnson & Johnson (21 G, 19 mm) is gebruik. Die monster is verder behandel soos vereis vir die bereiding van serum en plasma. Metings wat onmiddellik afgehandel is, was hemoglobienkonsentrasies, hematokritwaardes en veneuse bloedglukose. Serumglukose is later vir geselekteerde proefpersone bepaal. Bloedmonsters is na sentrifugering in die vereiste deelvolumes in Eppendorfflessies opgedeel. Die monsters is by -72 °C opgeberg totdat verdere analyses uitgevoer is.

3.7 BEREIDING VAN PLASMA

Sitraatplasma is berei deur 0.5 mL sitraatoplossing (Behringwerke AG, Marburg, katno. ORKH G9801219, 0.1 mol/L, pH 4.5-4.8) in 'n spuit op te trek, en dan presies 4.5 mL bloed hierby te trek. Die bloed-sitraatverhouding is dan presies 1:9. Die sitraat dien as 'n anti-koagulant vir stollingsanalises, terwyl die buffer faktor-V en -VIII teen vroeë aktivering beskerm. Die bloed-sitraatmengsel is teen 4000 opm gesentrifugeer, waarna die plasma in 5 deelvolumes in Eppendorfflessies opgedeel en by -72 °C opgeberg totdat verdere analises gedoen is.

3.8 BEREIDING VAN SERUM

Twintig mL stolbloed is getrek. Die bloed is toegelaat om te stol, waarna sentrifugering vir 10 min teen 4000 opm plaasgevind het. Die serum is in 5 deelvolumes in Eppendorfflessies verdeel, en by -72 °C opgeberg totdat analises gedoen is.

3.9 STATISTIESE VERWERKINGS

Statistiese verwerkings is deur die Statistiese Konsultasiediens van die PU vir CHO met behulp van die SAS-program gedoen. Gemiddeldes en standaardafwykings van die vyf groepe is bereken, waarna 'n variansie-analise (ANOVA) en Tukey se toets gedoen is om betekenisvolle verskille tussen groepe en geslag te bepaal.

Die statistiese verwerking van Lp(a) is soos volg uitgevoer: proefpersone se besoeke is geklassifiseer, sodat die eerste besoek aan die kliniek beskou is as "basis", die laaste besoek as "eind", en die middelste besoek as "middel". Gepaarde t-toetse is hierna gedoen sodat betekenisvolle verskille na vore sou kom. Pearson korrelasie-koëffisiënte tussen Lp(a) en ander gemete veranderlikes is bereken. Gemiddeldes en SA vir groep 6, 7 en 8, wat gebaseer is op die proefpersone se KvV vir Lp(a), is ook bereken met die SAS-program, waarna Pearson korrelasie-koëffisiënte van Lp(a) en ander veranderlikes ook binne hierdie groepe bereken is.

Verspreidingshistogramme van Lp(a) vir die totale kliniekgroep, alle mans en dames per groep per geslag, is met behulp van die Statistica-program getrek.

3.10 ANALISES

3.10.1 SERUMLIPIEDE

3.10.1.1 LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))

Tabel 3.3 verskaf 'n samevatting van die parameters wat bepaal is, metodes wat aangewend is en spesifieke laboratoria waar die bepaling afgehandel is. Lipoproteïen(a) (Lp(a)) is bepaal met 'n radio-immunologiese metode (Pharmacia Apo(a) RIA). Die RIA-metode is 'n soliede fase radio-immunologiese metode. Twee monoklonale antiliggende reageer teen afsonderlike antigeen-determinante op die apo(a)-molekuul. Gedurende inkubasie reageer apo(a) in die serummonster met I-apolipoproteïen(a)-antiliggende en anti-apolipoproteïen(a)-antiliggende wat aan Sepharose-partikels gebind is. Die gevormde antiliggende-antigeenkompleks word van oortollige merker geskei deur die byvoeging van 'n dekanterings-oplossing. Dit word opgevolg deur sentrifugering en dekantering. Die radio-aktiwiteit in die stolsel is direk eweredig aan die apo(a)-konsentrasie in die monster. Die grense waartussen die metode kan meet is 16-840 E/L. Die inter-analise KvV vir die metode was 10.6 % op 'n waarde van 73 E/L, en op 'n waarde van 164 E/L was die intra-analise KvV 5.2 %. Die konsentrasie apolipoproteïen(a) word uitgedruk in eenhede/liter (E/L). Een eenheid is gelykstaande aan ongeveer 0.7 mg Lp(a). Konsentrasies van tot soveel as 5 g/L plasminogeen lewer geen meetbare kruisreaktiwiteit in die bepaling nie. Kliniese konsentrasies plasminogeen is minder as 2.1 g/L. Geen meetbare kruisreaktiwiteit met apolipoproteïen B word met hierdie metode opgemerk nie (Pharmacia Apo(a) RIA instruksies).

TABEL 3.3 OPSOMMING VAN VERANDERLIKES, METODES, REAGENSE EN LABORATORIA WAAR DIE VERANDERLIKES BEPAAL IS

VERANDERLIKE	METODE	TOETSSTEL	LABORATORIUM
TC	Technicon-metode	SM4-0139 J86	Chemiese Patologie, UP
TG	Technicon-metode	SM4-0173 A86	Chemiese Patologie, UP
LDL-c en HDL-c	Presipitering, ensiematies	Boehringer Mannheim	Chemiese Patologie, UP
Apo A-1 en B	Nefelometries	Behring	Chemiese Patologie, UP
Lp(a)	RIA	Pharmacia	Chemiese Patologie, UP
TP	Kolorimetries: Biuret	Boehringer Mannheim katno 124281	Dept Voeding, PUCHO
Albumien	Broomkresolgroen	Boehringer Mannheim katno 263869	Dept Voeding, PUCHO
Fibrinogeen	Gewysigde Clauss: Fibrinimer	Behring	Dept Voeding, PUCHO
tPA-Ag	Kombinasie: ELISA en ISAC	Biopool Imulyse katno 101005	Dept Voeding, PUCHO
PAI-akt	Chmielewska	Biopool Spectrolyse katno 101201	Dept Voeding, PUCHO
Hemoglobien	Sianmethemoglobien	Boehringer Mannheim katno 124729	Dept Voeding, PUCHO
Hematokrit	Gehepariniseerde kapillêre buisie		Dept Voeding, PUCHO
HbA1	Chromatografies	Boehringer Mannheim katno 556 742	Dept Voeding, PUCHO
Fruktosamien	Reduksie met tetrazolium (NBT)	Boehringer Mannheim katno 1054686	Dept Voeding, PUCHO
Serumglukose	GOD-PAP	Boehringer Mannheim katno 166391	Dept Voeding, PUCHO
Bloedglukose	Glukose-oksidasie	Ames Glucostix	Dept Voeding, PUCHO

TC = totale cholesterol

TG = trigliseriede

LDL-c = lae digtheidslipoproteïencholesterol

HDL-c = hoë digtheidslipoproteïencholesterol

Apo A-1 en B = apolipoproteïen A-1 en B

Lp(a) = lipoproteïen(a)

TP = totale proteïen

tPA-Ag = weefselplasminogeenaktiveerder-antigeen

PAI-akt = plasminogeenaktiveerderinhibeerder-aktiwiteit

HbA1 = geglikosileerde hemoglobien

3.10.1.2 TOTALE CHOLESTEROL (TC)

Die serum-TC is bepaal met behulp van die Technicon-metode (RA Systems, Technicon Method SM4-0139 J86). Die beginsel van die toets is soos volg: die serummonster word by 'n reagens wat ensieme, amino-antipirien, hidroksibenzoaat-buffer en 'n surfaktant-aktiveerder bevat, gevoeg. Die cholesterolsterase hidroliseer die cholesterolesters in die serum volledig na vrye cholesterol. Die vrye cholesterol produseer waterstofperoksied (H_2O_2) in die teenwoordigheid van suurstof en cholesterol-oksidasie. Die waterstofperoksied word op sigself

gebruik om 'n "quianeimine" kleurstof te vorm. Die konsentrasie van die kleurstof word kolorimetries by 500 nm gemeet, en is direk-eweredig aan die cholesterolinhoud van die serummonster. Die koëffisiënt van variasie vir die metode was 1.9 %. Waardes word in mmol/L uitgedruk. Normaalwaardes soos aangegee deur Rossouw *et al.* (1988) is gebruik.

3.10.1.3 TRIGLISERIEDE (TG)

Trigliserieede (TG) is bepaal met behulp van die Technicon-metode (Technicon Method SM4-0173 A86). Die metode berus op die beginsel dat serum-TG omgeskakel word na gliserol en vry vetsure (VVS) deur lipoproteïenlipase (LPL). Die gliserol word omgeskakel na gliserol-3-fosfaat deur gliserolkinase (GK) in die teenwoordigheid van adenosientrifosfaat (ATP). Die gliserol-3-fosfaat reageer met suurstof in die teenwoordigheid van gliserol-3-fosfaatoksidase om waterstofperoksied (H_2O_2) te vorm. Die H_2O_2 vorm 'n kleurkompleks met amino-antipirien en chlorofenol in die teenwoordigheid van peroksidase. Die intensiteit van die kleurkompleks is direk-eweredig aan die TG-konsentrasie van die serummonster. Dit word fotometries by 500 nm bepaal. Die KvV vir die metode was 1.94 %. Waardes word in mmol/L uitgedruk.

3.10.1.4 LAE DIGTHEIDSLIPOPROTEÏENCHOLESTEROL (LDL-c)

Lae digtheidslipoproteïencholesterol (LDL-c) word in die serum deur middel van heparien by die iso-elektriese punt pH 5.2 neergeslaan. Na sentrifugering bly hoë digtheidslipoproteïencholesterol (HDL-c) en baie lae digtheidslipoproteïencholesterol (VLDL-c) in die supernatant agter. Die supernatant word gebruik om die cholesterolkonsentrasie van HDL-c en VLDL-c saam deur middel van 'n ensiematies-kolorimetriese metode te bepaal. Die kleurintensiteit van hierdie reaksie word met 'n spektrofotometer by 365 nm afgelees. Die LDL-c konsentrasie word verkry deur die cholesterolkonsentrasie van die supernatant van die totale cholesterolkonsentrasie af te trek. Die KvV van die metode was 4.4 %. Waardes word in mmol/L uitgedruk.

3.10.1.5 HOË DIGTHEIDSLIPOPROTEÏENCHOLESTEROL (HDL-c)

LDL- en VLDL-c word in serum deur middel van heparien en magnesium-ione neergeslaan. HDL-c bly in die supernatant agter na sentrifugering. Die cholesterolkonsentrasie in die supernatant is daarna ensiematies-kolorimetries bepaal. Die kleurintensiteit word op 'n spektrofotometer by 'n golflengte van 365 nm afgelees. Die KvV vir die metode was 4.4 %. 'n Spesiale kontroleserum vir HDL-c is as standaard gebruik (Boehringer Mannheim).

Vir bogenoemde twee bepalings is presipitasiereagens van Diagnostica (Merck) gebruik, asook Cholesterol Enzymatic Test (Gemini). Stamstandaarde 1-6 van Preciset Cholesterol (Boehringer Mannheim) is gebruik.

3.10.1.6 APOLIPOPROTEÏEN A-1 (APO A-1) EN B (APO B)

Apolipoproteïen A-1 (Apo A-1) en apo B (Apo B) is bepaal met 'n Behring-toetsstel (Behringwerke, Marburg, Wes-Duitsland). Die metode berus op 'n immunochemiese reaksie waartydens die apolipoproteïene in die serum komplekse met spesifieke teenliggame vorm. Die gevormde komplekse verstrooi lig deur die serummonster. Die ligintensiteit van die verstrooide lig is direk-eweredig aan die konsentrasie van die relevante apolipoproteïen in die monster. Die konsentrasie word bereken met behulp van 'n standaard met 'n bekende konsentrasie. N-antiserum vir menslike apolipoproteïen A-1 (Kode no. OUED) en die N-antiserum vir menslike apolipoproteïen B (Kode no. OSAN) is tydens die toets gebruik. N/T Apolipoproteïen Standaardserum (kode no. OUPG) en Apolipoproteïen kontroleserum CHD (kode no. OUHP) is as standaard gebruik. Die KvV vir apo A-1 en apo B was onderskeidelik 3.2 % en 2.9 %. Normaalwaardes word deur die vervaardigers van die toetsstel aangegee as 148 mg/dL en 104 mg/dL vir apo A-1 en apo B onderskeidelik.

3.10.2 SERUMPROTEÏENE

3.10.2.1 TOTALE PROTEÏEN (TP)

Die totale proteïen (TP) van serum is met die Biuret-metode (Boehringer Mannheim katno. 124281) bepaal. Dit berus op die beginsel dat die proteïen 'n kleurkompleks vorm met kuprione in 'n alkaliese medium. Blanco monsters is voorberei indien monsters hoogs lipemies was. Die kleurintensiteit van die monster is 'n aanduiding van die konsentrasie van die proteïene. Die kleurintensiteit is op 'n spektrofotometer by 'n golflengte van 550 nm afgelees. Die gemiddelde KvV van die metode was 2 % (± 1.5). Precinorm U is gebruik as eksterne standaard (Boehringer Mannheim katno. 171735). Normaalwaardes word deur die vervaardigers van die toetsstel as tussen 66 en 87 g/L aangegee.

3.10.2.2 ALBUMIEN

Die serumalbumien is met die broomkresolgroenmetode (Boehringer Mannheim katno. 263869) bepaal. Albumien vorm 'n kleurkompleks met die broomkresolgroen by 'n pH 4.2.

Die kleurintensiteit word met 'n spektrofotometer' by 'n golflengte van 630 nm afgelees. Precinorm U is gebruik as eksterne standaard (Boehringer Mannheim katno. 157772). Die gemiddelde KvV van die metode was 3.6 % (± 4.6). Normaalwaardes vir albumien word as tussen 38 en 44 g/L deur die vervaardigers van die toetsstel aangegee.

3.10.3 HEMOSTATIESE VERANDERLIKES

3.10.3.1 PLASMAFIBRINOGEEN

3.10.3.1.1 ALGEMEEN

Die konsentrasie en/of aktiwiteit van die plasma- stollingsfaktore is op sitraatplasma met die Fibrintimer (Behring Instituut, Marburg, Wes-Duitsland) en 'n gewysigde metode van Clauss bepaal (Clauss,1957).

3.10.3.1.2 ONTVRIESING

Die plasmamonsters is by 37 °C in die verhittingsblok van die Fibrintimer ontvries, waarna die bepalings binne 30 minute gedoen is.

3.10.3.1.3 PROSEDURE

Die Fibrintimer is 'n klein draagbare dubbelkanaalstollingsmeter. Die twee kanale werk onafhanklik van mekaar, sodat toetse in duplikaat gedoen kan word. Monsters word geïnkubeer in die verhittingsblok by 37 ± 0.2 °C voor en tydens die reaksies. Die stollingsmeter het 'n drywende nulpunt-voorstelling en korrigeer outomaties vir turbulente monsters. 'n Voorbereide monster word in 'n kuvet met 'n roerder geïnkubeer, 'n aktiveringsreagens word bygevoeg en die absorbansie verander. Dié verandering sneller die tydner om te begin. Sodra stolling volledig plaasgevind het, verander die absorbansie weer. Die tydner skakel nou outomaties af en vertoon die tyd op 'n digitale skerm. Die konsentrasie of aktiwiteit van die stollingsfaktor is eweredig aan die tyd wat dit neem om volledig te stol. Die aktiwiteit of konsentrasie van die betrokke monster word uitgedruk in mg/dL (fibrinogeen), of as 'n persentasie van kontroleplasma met 'n bekende aktiwiteit of konsentrasie (faktor Vc of faktor VIIc). Die gemiddelde KvV van die metode was 2.7 % (± 0.9).

3.10.3.2 WEEFSELPLASMINOGEENAKTIVEERDER-ANTIGEEN (tPA-Ag)

Biopool Imulyse tPA (Umeå, Swede, katno. 101005), gebaseer op die dubbel-antiliggam beginsel is gebruik vir tPA-Ag-bepalings. Die metode is uniek omdat dit gebruik maak van normale, sowel as versadigingsteenliggame as kontrole vir tPA-spesifiteit (ISAC = Immunological Specificity and Accuracy Control). Aangesien dit 'n kombinasie is van beide ELISA- en ISAC-metodes, sluit dit die moontlikheid van foutiewe resultate, wat dikwels verkry word wanneer daar slegs met ELISA gewerk word, uit. Mikro-toetsplate word uitgevoer met teenliggame gemik teen menslike tPA. Elke monster word in 2 aangrensende putjies gepipetteer, wat vooraf onderskeidelik gevul is met normale bok IgG (N-putjie) of bok anti-menslike-tPA IgG (A-putjie). Gedurende die inkubasietydperk bind tPA-antigeen in die monster aan die anti-tPA-IgG in die N-putjie, maar tPA-binding in die A-putjie word verhoed deur bok anti-menslike-tPA IgG. Die verskillende response tussen die 2 putjies is hoogs tPA-spesifiek. Konjugaat (peperwortel peroksidase gemerkte anti-tPA IgG) word by die putjies gevoeg. Die vrye antigeniese determinante teenwoordig op die tPA-molekules bind hieraan. Na 'n 2 uur-inkubasiereperiode word die ongebonde konjugaat weggegooi. Die hoeveelheid ensiem peroksidase wat oorbly in die putjies is proporsioneel aan die hoeveelheid tPA-antigeen. Die kleurverandering word by 'n golflengte van 492 nm met 'n mikrotoetsplaatleser (Uniskan II, LabSystems, Helsinki, Finland) gemeet. Normaalwaardes vir tPA-Ag word aangegee as tussen 3-10 ng/mL. Die KvV van die metode tussen plate was 6.62 %, en op dieselfde plaat 4.23 %.

3.10.3.3 PLASMINOGEENAKTIVEERDERINHIBEERDER-AKTIWITEIT (PAI-akt)

Plasminogeenaktiveerderinhibeerder- (PAI-1) aktiwiteit is bepaal met 'n twee fase-indirekte ensiematiese metode van Chmielewska *et al.* (1983)(Spectrolyse / pL, Biopool, Umeå, Swede, katno. 101201). Tydens fase 1 word 'n vasgestelde hoeveelheid tPA by 'n plasmammonster gevoeg en toegelaat om te reageer met die teenwoordige PAI. Die monster word dan versuur sodat alpha-2 antiplasmin en ander potensieële plasmin-inhibeerders wat met die bepaling van tPA mag inmeng, vernietig word. In fase 2 word die oorblywende tPA-aktiwiteit gemeet deur die monster by 'n mengsel van Glu-Plg, poli-lisien en chromogeniese substraat by 'n neutrale pH te voeg. Die oorblywende tPA-aktiwiteit in die monster kataliseer dan die omsetting van plasminogeen (plg) na plasmien, wat die chromogeniese substraat hidroliseer. Die kleurintensiteit wat ontwikkel is eweredig aan die hoeveelheid tPA-aktiwiteit in die monster. Poli-lisien is teenwoordig as 'n stimuleerder vir tPA-gekataliseerde omsetting van plasminogeen na plasmien. Die kleurintensiteit word gemeet met 'n mikrotoetsplaatleser (Uniskan II, LabSystems, Helsinki, Finland) by 405 nm. Die PAI-inhoud van die monster word bereken as die verskil tussen die hoeveelheid tPA bygevoeg, en die hoeveelheid tPA

gemeet. Normaalwaardes vir PAI-aktiwiteit word aangegee as 5.5 E/mL. Die KvV vir die metode was 1.44 %.

3.10.4 HEMATOLOGIESE VERANDERLIKES

3.10.4.1 HEMOGLOBIEN

Hemoglobien is met 'n kolorimetriese metode van Boehringer Mannheim (katno. 124729) bepaal. Die metode berus op die vorming van 'n sianiedhemoglobienkompleks, wat spektrofotometries op 'n Leitz-fotometer by 'n golflengte van 546 nm afgelees is. Sianiedhemoglobienstandaarde (Boehringer Mannheim, katno. 125482) is gebruik om 'n standaardkromme op te stel. Normaalwaardes word deur die vervaardiger van die toetsstel as tussen 8.7-11.2 mmol/L vir mans, en tussen 7.5-9.9 mmol/L vir vrouens aangegee. Die KvV van die metode was 4.3 %.

3.10.4.2 HEMATOKRIT

Hematokrit is met behulp van gehepariniseerde kapillêre buisies bepaal. Die buisies is driekwart met veneuse bloed gevul, waarna dit met verseëlwas geseël is. Die kapillêre buisies is hierna vir 10 minute by 4000 opm in 'n hematokritsentrifuge (BGH Hermle Z 230 H) gesentrifugeer. Lesings is direk afgelees met behulp van 'n gegradeerde hematokritraam. Die KvV vir die metode was 2.8 %.

3.10.5 KOOLHIDRAATMETABOLISME

3.10.5.1 GEGLIKOSILEERDE HEMOGLOBIEN (HbA1)

Geglikosileerde hemoglobien (HbA1) is met 'n chromatografiese metode met 'n kationuitruilhars bepaal (Boehringer Mannheim, katno. 556 742). Die beginsel van die toets is soos volg: Hemoglobien in 'n gehemoliseerde monster word gebind deur 'nioon-uitruiler, en geëlueer tot 'n fraksie. Die HbA1-fraksie word as 'n persentasie van die absorpsie by 23 °C en 415 nm van die totale hemoglobien uitgedruk. Die labiele HbA1 word gedegradier deur die eliminerende middel in die hemoliseringsreagens. As standaard is 'n kontrolestel

gehemoliseerde monsters met waardes in die normale tot verhoogde grense gebruik. Normalwaardes word deur die vervaardiger van die toetsstel as 5-8 % HbA1 aangegee, terwyl 'n swak metaboliese beheer 'n waarde van meer as 10 % HbA1 sal lewer. Die KvV vir die metode was 3.4 %.

3.10.5.2 FRUKTOSAMIEN (FA)

Fruktosamien (FA) is met 'n toetsstel van Boehringer Mannheim (katno. 1 054 686) bepaal. Die beginsel van die toetsstel is soos volg: FA in die monster word in 'n alkaliese medium met 'n reagensoplossing by 'n pH van 10.3 geplaas. Stikstofblou-tetrazolium (NBT) word na farmazan gereduseer. Die kleurontwikkeling is direk-eweredig aan die monster se FA-konsentrasie. Metings word teen 'n standaard gedoen. Die absorbansie word spektrofotometries by 'n golflengte van 550 nm afgelees. Normalwaardes word deur die vervaardigers van die toetsstel as tot 285 $\mu\text{mol/L}$ aangegee. Die KvV vir die metode was 5.7 %.

3.10.5.3 SERUMGLUKOSE

Glukose is met die GOD-PAP metode van Boehringer Mannheim (katno. 166 391) bepaal. Monsters word gedeproteïeniseer met URAC (Boehringer Mannheim, katno. 125 415). Die monsters word gesentrifugeer, en die supernatant verder gebruik vir die glukosebepaling. Absorbansies word afgelees by 510 nm. Normalwaardes word deur die vervaardigers van die toetsstel as tussen 4.22-6.11 mmol/L in serum/plasma, en tussen 3.9-5.5 mmol/L in heelbloed aangegee. Die KvV vir die metode was 0.97 %.

3.10.5.4 VENEUSE GLUKOSE

Glukosekonsentrasies van veneuse bloed is met behulp van die glukose-oksidasiemetode bepaal. Hierdie metode is hoofsaaklik aangewend om vas te stel of proefpersone werklik gevas het, asook om diabete se vastende bloedglukose te monitor. Glucostix-reagensstrokie is in samewerking met 'n Glucometer-II (Ames-model 5529) aangewend. Reaksies van 'n hoër en 'n laer omvang op die Glucostix-reagensstrokie is gebaseer op die werking van die ensiem glukose-oksidasie, wat spesifiek vir glukose is. Glukose-oksidasie kataliseer die oksidasie van glukose in bloed deur suurstof in die atmosfeer om glukoonsuur en waterstofperoksied (H_2O_2) te vorm. In die aanwesigheid van peroksidase word die orto-tolidien geoksideer deur die H_2O_2 om 'n groenkleurige skakering op die blok met die laer omvang te lewer, waarvan die intensiteit in verhouding tot die glukosekonsentrasie is. Op die blok met die hoër omvang word die amino-antipirien en die dichlorohidroksibenseensulfonaat in die aanwesigheid van

peroksidase deur die H_2O_2 geoksideer om 'n oranjeleurrige skakering te lewer, waarvan die intensiteit in verhouding tot die glukosekonsentrasie is. Die meter is gereeld geëyk deur gebruik te maak van die Dextro-chek kontrolestel.

3.10.6. LDL-RESEPTORGEENMUTASIE

* Familiële hipercholesterolemie

Genomiese deoksiribonukleïensuur (DNA) is met behulp van die polimerase-kettingreaksie (PCR) geamplifiseer. Ongeveer 0.5 μ g genomiese DNA-template is geamplifiseer met 25 pmol van elke toepaslike "primer" en 2 eenhede Taq DNA-polimerase (Promega, Suid-Afrika, katno. M1861) in 'n 50 μ l volume. Die vier deoksiribonukleosied-trifosfate is elkeen by 100 μ mol in 1**Taq* DNA-polimerasebuffer gevoeg, wat gesupplementeer is met 1.5 mmol magnesiumchloried ($MgCl_2$). Die buffer is voorsien deur Promega. Monsters is bedek met ligte mineraal-olie (50 μ l, Sigma), en dan onderwerp aan 30 siklusse amplifisering (93 °C vir 1 minuut, 70 °C vir 1 minuut, 72 °C vir 2 minute) (Kotze *et al.*, 1991).

Vir amplifisering van die DNA-volgorde in ekson 4 van die LDL-reseptorgeen, waarop twee verskillende mutasies voorkom, is die volgende 25-basispaar oligonukleotiedes volgens Kotze *et al.* (1991) gebruik:

5' tot 3': 5'- CGAGGCCTCCTGCCCCGGTGCTCACC -3' (4.2)

3' tot 5': 5'- GGGACCCAGGGACAGGTGATAGGAC -3' (U)

en vir ekson 9 (Kotze *et al.*, 1989):

5' end: 5'- GCTCCATCGCCTACCTCTTC -3' (N2)

3' end: 5'- CTGCAGATCATTCTCTGGGA -3' (A2)

Dele geamplifiseerde ekson 4-DNA van die LDL-reseptorgeen is verteer met die restriksie-ensieme Dde I (5-10 E) of Mbo II (5-10 E). Elektroforese in 12 % poli-akriëlamied gel vir DNA-monsters, versadig met Dde I en in 2 % agarosegel, versadig met Mbo II, is uitgevoer (Kotze *et al.*, 1991).

Die vasstelling van 'n ekson 9-mutasie is hoofsaaklik uitgevoer deur die alleel-spesifieke oligonukleotied hibridiseringstegniek. Vir die ekson 9-puntmutasie is dele geamplifiseerde DNA (5 μ L) gedenateer in 0.4 M natriumhidroksied (NaOH) en 0.025 M EDTA by 100 °C in 10 minute. Twee kopieë "slotblots" is gemaak, en by 80 °C vir 1 uur gebak. Prehibridisasie van die "blots" is uitgevoer by 58 °C in 5*SSPE (1*SSPE: 0.15 M natriumchloried (NaCl), 0.01 M NaH_2PO_4 , 0.001 M EDTA, pH 7.4), 100 μ g/mL haringsperm DNA en 1 % SDS. Hibridisasie is uitgevoer onder dieselfde toestande vir 1 uur

met behulp van 21-basispaar alleel-spesifieke oligonukleotiedpeilers. Die volgorde van die 9.1 en 9.2 peiler was onderskeidelik:

5'-CCTGAGGAAGGTGGTCGCTCT- 3' (normale volgorde) en
5'-CCTGAGGAACATGGTGGCTCT- 3' (mutasie).

Die oligonukleotiede (10 pmol) is eind-gemerkt met ^{32}P en is sonder suiwering gebruik. Die filters (Gene Screen Plus) is gewas by kamertemperatuur in 2*SSPE, 0.1 % SDS vir 2*30 minute. Die finale was het 10 minute by 68 °C vir gehibridiseerde filters met die 9.1 peiler, en by 66 °C vir filters gehibridiseer met die 9.2 peiler geduur. Die eind"blot" is oornag ge-otoradiografeer (Kotze *et al.*, 1991).

3.10.7 APO E-GENOTIPERING

Apo E is bepaal volgens die metode van Emi *et al.* (1988). Die apo E-genotipering is gebaseer op die hibridisasie van alleel-spesifieke oligonukleotiede met ensiematies geamplifiseerde genomiese DNA. Hierdie metode laat diagnose van die algemene apo E-fenotipes binne 24 uur toe. Die verwarring wat deur verskillende grade van post-translasie "sialylation"/sialisering veroorsaak word, word deur hierdie metode uitgeskakel. Peilers is aangewend wat 'n kunsmatige restriksie-area by die 5' eindpunt het. Die peilers het ook geen betekenisvolle volgorde-homologie met enige DNA-string wat geamplifiseer is nie.

HOOFSTUK 4

RESULTATE

4.1 INLEIDING

Hoofstuk 4 gee 'n volledige samevatting van die studieresultate. Die eerste afdeling word saamgestel uit 'n bespreking van die basislynkarakteristieke en medikasiegebruik van die proefpersone in al vyf die proefgroepe. Tabelle en grafieke word aangewend om die studieresultate uit te beeld. Die volgorde waarin die resultaatbespreking sal verloop is sodanig dat alle parameters se gemiddelde en standaardafwykings eers verskaf en betekenisvolle verskille bespreek sal word. Die daaropvolgende afdeling word saamgestel uit 'n samevatting van die resultate van groep 6, 7 en 8. Betekenisvolle korrelasies wat gevind is vir die totale kliniepopulasie, mans en vrouens, onafhanklik van lipiedstatus, en mans en vrouens per geslag per groep, sal laastens beklemtoon word. Die bespreking sal sodanig verloop dat daar voortaan na groep 1 as Kontrole, groep 2 as Hiperlips, groep 3 as FH(b), groep 4 as FH(v) en groep 5 as DM verwys sal word, waar Kontrole die normolipidemiese groep is, Hiperlips die "dieet-geïnduseerde" hiperlipidemiese groep, FH(b) die bevestigde familieel hipercholesterolemiese groep, FH(v) die vermoedelike FH-proefpersone, en DM die Diabetes mellitus-groep is. 'n Vergelyking van die resultate met gepubliseerde waardes, asook 'n interpretering van die betekenis van die resultate ten opsigte van lipoproteïen(a) (Lp(a)), sal in Hoofstuk 5 gedoen word.

4.2 BASISLYNKARAKTERISTIEKE EN -MEDIKASIE VAN PROEFGROEPE

Die basislynkarakteristieke van die proefpersone in die vyf proefgroepe is is Tabel 3.1 (Hoofstuk 3) opgesom, en word gerieflikheidshalwe weer in hierdie hoofstuk aangedui (Tabel 4.1).

Tabel 4.1 gee 'n opsomming van die basislynkarakteristieke (Gem \pm SA) van die proefpersone in die vyf proefgroepe. Die groepe is saamgestel uit ongelyke hoeveelhede proefpersone, aangesien dit nie die doel van die studie was om die proefpersone af te paar nie, maar slegs 'n beskrywing te gee van die Lp(a)-konsentrasies en moontlike variasies in die kliniepopulasie. Om hierdie rede verskil die groepsamestellings ook ten opsigte van hoeveelheid proefpersone per geslag, gemiddelde ouderdom en liggaamsmassa-indeks (LMI).

TABEL 4.1 BASISLYNKARAKTERISTIEKE [GEM(SA)] VAN DIE VYF EKSPERIMENTELE GROEPE

	KONTROLE	HIPERLIPS	FH (bevestig)	FH (vermoedelik)	DIABETE
N	48	133	36	76	47
MANS:VROUENS	25:23	65:68	20:16	37:39	31:16
OUERDOM (jaar)	39.5 (16.3)	37.4 (14.1)	34.2 (16.2)	40.3 (15.9)	52.3 (17.6)
LENGTE (m)	1.68 (0.19)	1.70 (0.10)	1.67 (0.18)	1.67 (0.20)	1.70 (0.10)
MASSA (kg)	74.75 (13.8)	76.25 (10.4)	67.60 (7.9)	75.7 (12.6)	84.0 (14.3)
LMI (kg/m ²)	25.3 (2.2)	26.1 (1.06)	24.1 (0.14)	26.4 (1.2)	29.8 (1.5)
MIDDEL (cm)	84.6 (12.9)	86.4 (9.4)	80.2 (8.1)	87.3 (11.5)	97.0 (11.2)
HEUP (cm)	100.9 (4.0)	101.7 (0.6)	97.9 (0.1)	100.4 (2.1)	108.3 (0.6)
MH-verhouding	0.8	0.8	0.8	0.9	0.9
SISTOLIESE BLOEDDRUK (mm Hg)	119.5 (6.1)	120.1 (5.5)	125.0 (0.8)	121.5 (3.7)	131.6 (2.3)
DIASTOLIESE BLOEDDRUK (mm Hg)	76.5 (4.7)	75.6 (5.4)	77.4 (2.5)	77.4 (4.5)	82.3 (0.8)
AANTAL PROEFPERSONE:					
ROOK	3	18	5	8	3
OEFENING (onaktief:matig:baie-)	6:26:12	28:68:33	16:18:10	12:43:20	11:31:5
PRE:POST-MENOPOUSAAL *	1:6	18:2	6:1	9:8	3:2
ORALE VOORBEHOEDING *	3	9	1	2	0
HORMOONVERVANGING *	5	19	4	10	3
HISTEREKTOMIE	10	20	4	13	10
ANGINA	2	7	5	15	9
FAMILIEGESKIEDENIS: KHS	22	79	33	54	17
OMLEIDING		1	1	9	2
MIOKARDIALE INFARKSIE			1	5	1
BEROERTE	1			1	1
BLOEDKLONTE	2	5	4	3	5
XANTHOMAS		4	6	7	1
ARCUSSE			4	2	

* Hierdie data is nie 'n volledige weergawe van alle proefpersone nie, aangesien slegs sekere vrouens bereid was om hierdie inligting te gee

LMI = liggaamsmassa-indeks

MH-verhouding = middel:heup-verhouding

Die gemiddelde massa (kg) van die diabetiese groep was byvoorbeeld hoër (84.0 ± 14.3 kg) as vir die ander vier proefgroepe (74.75 ± 13.8 ; 76.25 ± 10.4 ; 67.60 ± 7.9 en 75.70 ± 12.6 kg onderskeidelik). Die rede hiervoor is dat die DM-groep merendeels saamgestel is uit tipe 2 (nie-insulienafhanklike)-diabete, wat met oormassa geassosieer word (Mahan & Arlin, 1992). Die grootste hoeveelheid rokers ($n = 18$) was in die Hiperlip-groep, met 8 rokers in die FH(v)-groep, 5 FH(b) rokers en 3 rokers elk in die Kontrole- en DM-groep.

Indien die gemiddelde sistoliese en diastoliese bloeddruk (SBD en DBD) van die proefgroepe van naderby beskou word, kom dit duidelik na vore dat die bloeddruk onder beheer was. Daar was egter 17 % van die proefpersone in die Kontrole, 11 % Hiperlips en FH(b) onderskeidelik, 21 % FH(v) en 36 % diabete wat reeds hipertensiewe medikasie met opname in die kliniek gebruik het (vergeelyk Tabel 3.2).

Vroulike proefpersone is met opname in die kliniek versoek om 'n addisionele vraelys betreffende die gebruik van orale kontraseptiewe middels en menopousale stadium in te vul (Bylae 4.1). Die data rondom hierdie inligting is egter ongelukkig nie volledig nie, aangesien

sommige proefpersone gevoel het dat dit 'n persoonlike saak is, en daar nie druk om die inligting te bekom op die proefpersone toegepas wou word nie. Die hoeveelheid pre- postmenopousale vrouens is dus nie 'n werklike weerspieëling van die totale verdeling in die vroulike kliniepopulasie nie, maar slegs van dié vrouens wat bereid was om hierdie inligting te gee.

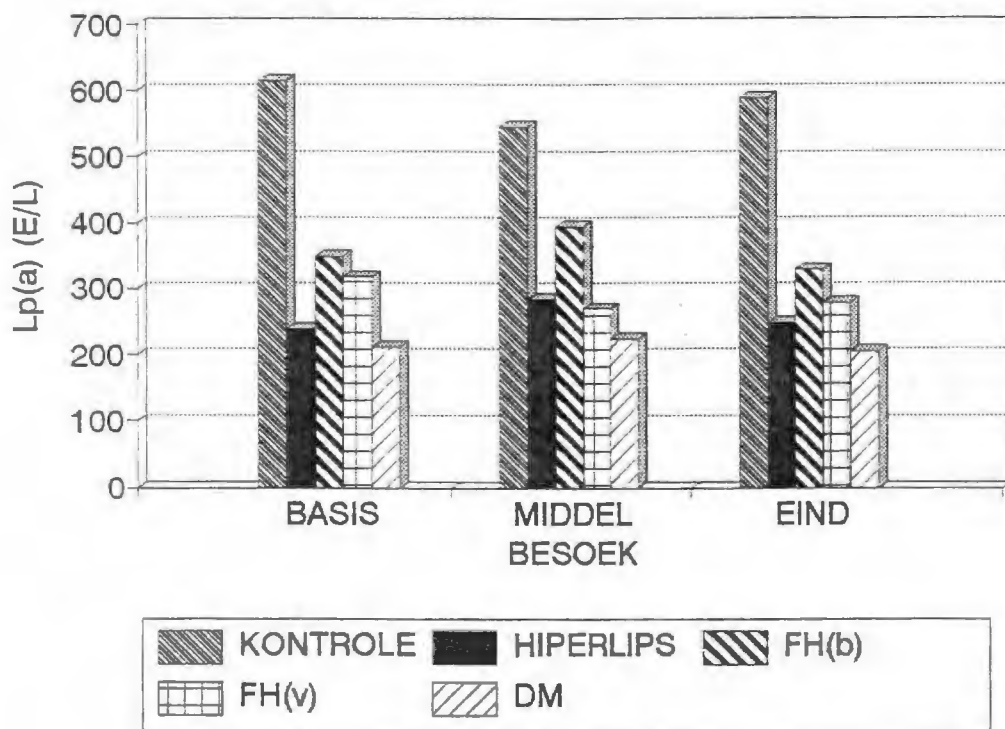
Die opnamevorm van die kliniek vervat ook die mediese geskiedenis van die proefpersone. Hieruit het dit na vore gekom dat 46 % van die Kontroles, 59 % van die Hiperlips, 92 % van die bevestigde FH, 71 % van die vermoedelike FH en 36 % van die DM 'n familiegeskiedenis van koronêre hartvatsiekte (KHS) het. Daar het met opname in die kliniek 1 Hiperlip-, 1 FH(b)-, 9 FH(v)- en 2 DM-proefpersoon(e) reeds hartomleidings gehad, terwyl 5 FH(v) reeds miokardiale infarksie (MI) gehad het. Slegs 3 proefpersone in die totale kliniepopulasie het met opname in die kliniek reeds beroerte gehad.

Tabel 3.2 gee 'n kort opsomming van die proefpersone in die vyf proefgroepe se basislynmedikasie. Verskeie proefpersone het ook reeds met opname in die kliniek hipolipidemiese medikasie geneem. Só het 3 Hiperlips-, 26 FH(b)-, 30 FH(v)- en 1 DM-proefpersoon(e) reeds hipolipidemiese medikasie gebruik.

4.3 SERUMLIPIEDE

4.3.1 LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))

Tabel 4.2.1 en Figuur 4.2.1 en 4.2.2 is 'n opsomming van die gemiddelde (\pm SA) lipoproteïen(a) (Lp(a)) van mans en vrouens vir basis-, middel- en eindbesoeke in al vyf die proefgroepe.



FIGUUR 4.2.1 Die gemiddelde lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L vir basis-, middel- en eindbesoeke van alle mans.
 1 E = 0.7 mg Lp(a)
 x-as: besoeke
 y-as: Lp(a) (E/L)
 K = Kontrolegroep
 HL = Hiperlipidemiese groep
 FH(b) = bevestigde familieel hipercholesterolemiese-groep
 FH(v) = vermoedelike familieel hipercholesterolemiese groep
 DM = Diabetes mellitus-groep

Die hoogste gemiddeld is vir die mans vir elke periode is telkens in die Kontrolegroep gevind, gevolg deur die FH(b) en FH(v). By die vrouens is daar gevind dat die hoogste gemiddeld aanvanklik by die FH(b)-vrouens gevind is, maar dat tydens die eindfase, die hoogste gemiddeld in die Kontrolegroep opgemerk is, alhoewel dit nie statisties betekenisvol was nie. Die laagste gemiddeld is vir beide geslagte deur die diabele vertoon. Hier is geen betekenisvolle verskille vir enige besoek in enige groep of geslag opgemerk nie. Dit is egter baie moeilik om betekenisvolheid tussen hierdie gemiddeldes te bepaal, aangesien die reikwydtes waarin Lp(a) in elke geslag en in elke proefgroep voorgekom het, baie groot is, naamlik 16-840 E/L, waar 1 E gelyk is aan 0.7 mg Lp(a). Hierdie wye verspreiding bring mee dat elke gemiddeld telkens 'n baie groot standaardafwyking het. Om die verskille in Lp(a) tussen die verskillende proefgroepe en geslagte dus beter te illustreer, sal van verspreidingshistogramme gebruik gemaak word. Die histogramme sal die verspreiding vir die totale kliniekpopulasie, alle mans en vrouens, onafhanklik van lipiedstatus, en van beide geslagte per groep uitbeeld (vergeelyk 4.13)

TABEL 4.2.1 GEMIDDELDE (SA) LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a)) IN E/L VIR BEIDE GESLAGTE IN AL VYF GROEPE

PARAMETER	GROEP	GESLAG: MANS			
		BASIS	MIDDEL	EIND	
Lp(a) E/L	KONTROLE	615.00 (8.49)	546.00 (5.66)	588.00 (35.4)	
	HIPERLIPS	239.42 (258.0)	284.08 (264.8)	248.50 (268.2)	
	FH (bevestig)	350.14 (371.1)	394.14 (393.8)	330.57 (337.7)	
	FH (vermoed)	318.36 (296.8)	270.82 (261.6)	279.82 (214.7)	
	DM	211.93 (305.5)	223.80 (322.4)	205.07 (302.4)	
	GESLAG: VROUENS				
			BASIS	MIDDEL	EIND
	KONTROLE	283.00 (144.7)	233.00 (142.5)	362.50 (218.1)	
	HIPERLIPS	312.75 (277.6)	350.06 (265.5)	304.25 (247.0)	
	FH (bevestig)	427.00 (362.0)	377.67 (274.8)	297.00 (190.1)	
FH (vermoed)	261.17 (201.8)	277.33 (238.7)	249.25 (199.5)		
DM	103.14 (115.4)	161.57 (186.4)	116.43 (131.6)		

$p < 0.05$ betekenisvol, gepaarde t-toetse

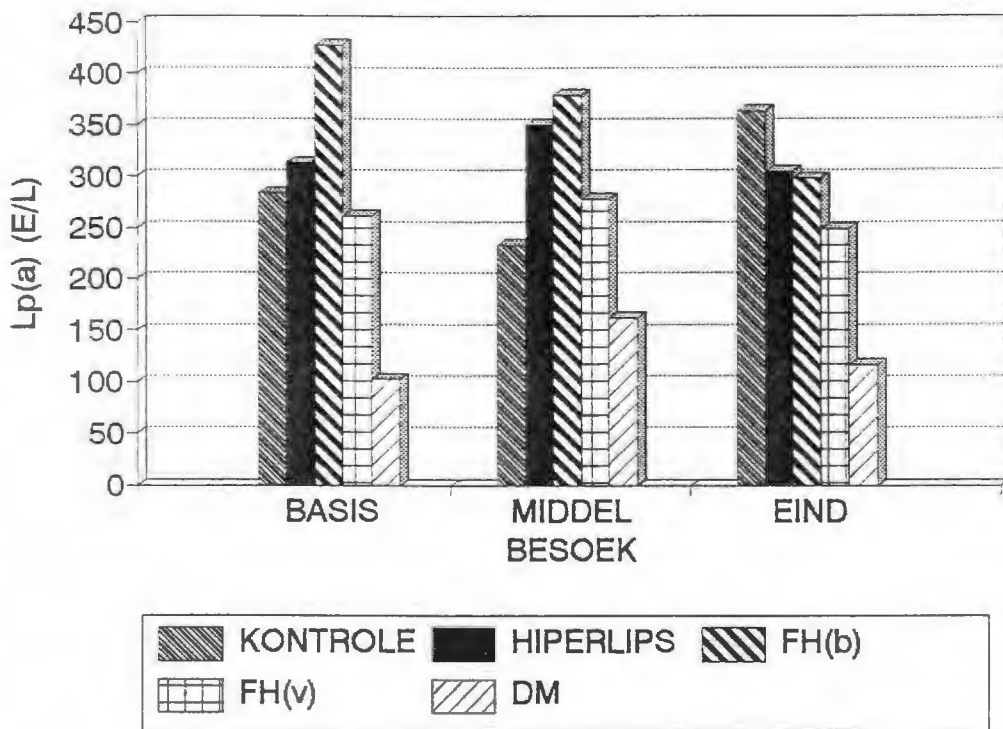
Gemiddeldes met dieselfde simbool verskil betekenisvol

Basis = eerste besoek aan kliniek

Middel = middelste besoek aan kliniek

Eind = laaste besoek aan kliniek

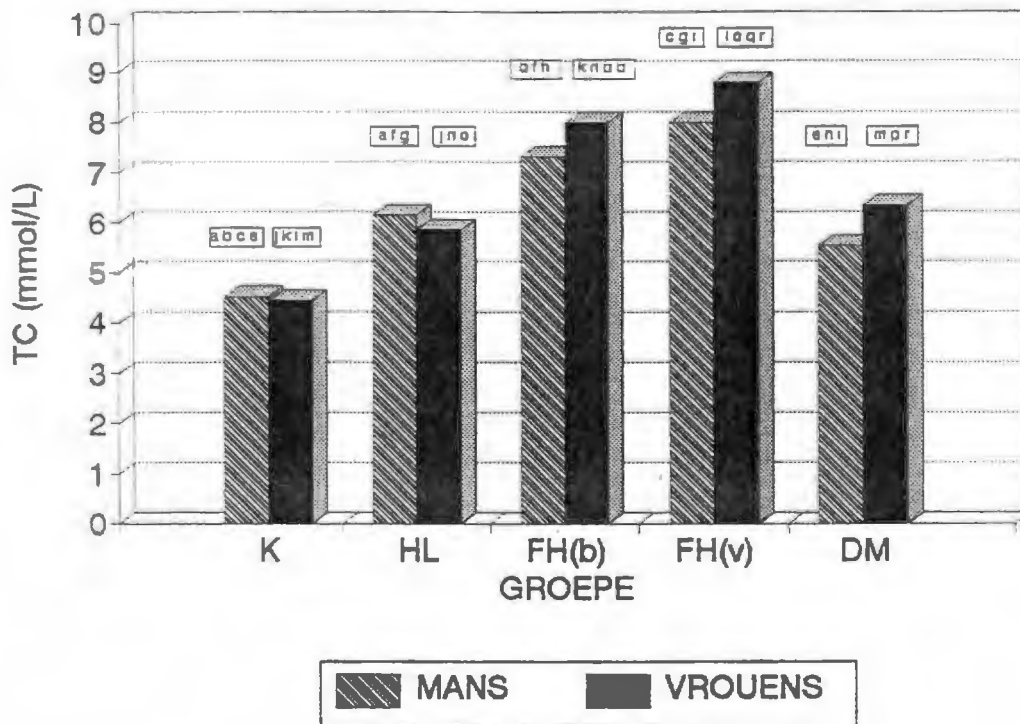
1 E = 0.7 mg Lp(a)



FIGUUR 4.2.2 Die gemiddelde lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L vir basis-, middel- en eindbesoeke van alle vrouens.
 1 E = 0.7 mg Lp(a)
 x-as: besoeke
 y-as: Lp(a) (E/L)
 K = Kontrolegroep
 HL = Hiperlipidemiese groep
 FH(b) = bevestigde familieel hipercholesterolemiese-groep
 FH(v) = vermoedelike familieel hipercholesterolemiese-groep
 DM = Diabetes mellitus-groep

4.3.2 TOTALE CHOLESTEROL (TC)

Tabel 4.2.2 en Figuur 4.2.3 is 'n opsomming van die gemiddelde (\pm SA) van totale cholesterol (TC) in die mans en vrouens in al vyf die proefgroepe. TC is as seleksiekriterium gebruik om die vyf groepe saam te stel. Die betekenisvolle verskille wat in TC en LDL-c voorgekom het, was daarom te wagte.



FIGUUR 4.2.3 Die gemiddelde totale cholesterol (TC) in mmol/L in beide geslagte en al vyf groepe.
 x-as: groepe
 y-as: TC (mmol/L)
 K = Kontrolegroep
 HL = Hiperlipidemiese groep
 FH(b) = bevestigde familieel hipercholesterolemiese-groep
 FH(v) = vermoedelike familieel hipercholesterolemiese-groep
 DM = Diabetes mellitus-groep

TABEL 4.2.2 GEMIDDELDE (SA) TOTALE CHOLESTEROL (TC) IN mmol/L VIR BEIDE GESLAGTE IN AL VYF GROEPE

PARAMETER	GROEP	MANS	VROUENS
TC (mmol/L)	KONTROLE	4.51 (0.6) a b c e	4.44 (0.8) j k l m
	HIPERLIPS	6.14 (0.9) a f g	5.86 (0.9) j n o
	FH (bevestig)	7.32 (2.2) b f h	8.01 (1.8) k n p q
	FH (vermoed)	8.00 (3.5) c g i	8.80 (1.7) l o q r
	DM	5.55 (1.2) e h i	6.35 (1.7) m p r

$p < 0.05$ betekenisvol

ANOVA en Tukey se toets, SAS-program

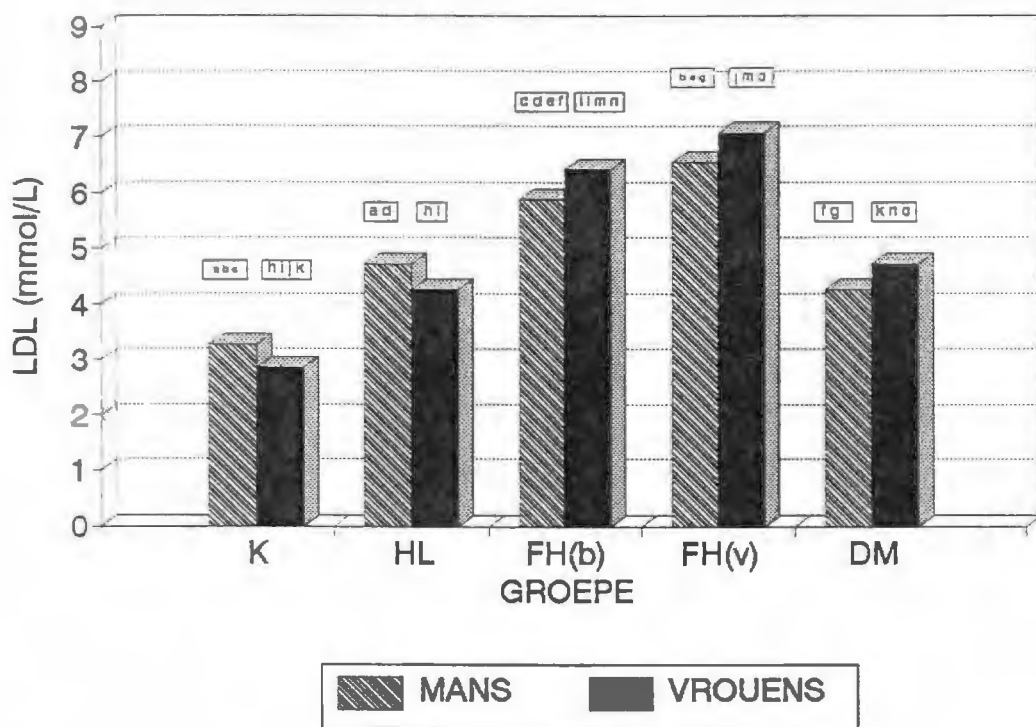
Gemiddeldes met dieselfde simbool verskil betekenisvol

Die hoogste gemiddelde TC is in die FH(v)-mans opgemerk. Slegs 39 % van die proefpersone in hierdie groep het hipolipidemiese medikasie gebruik (basislyn), teenoor die 72 % van die FH(v)-groep, wat waarskynlik die hoër waarde van die FH(v)-groep verklaar. Betekenisvolle verskille is tussen die kontrolemans en mans in elke ander groep opgemerk, waar die kontrolemans telkens 'n laer gemiddeld vertoon het. Die Hiperlip-mans het 'n betekenisvol laer gemiddeld as die mans in die FH(b)- en FH(v)-groep onderskeidelik vertoon. 'n Betekenisvolle verskil is ook tussen die FH(b)- en DM-mans, asook tussen die FH(v)- en DM-mans opgemerk, waar die diabetiese mans die laagste gemiddeld vertoon het.

Die vrouens in die Kontrolegroep se gemiddelde TC was ook betekenisvol laer as die gemiddelde TC vir die vrouens in enige ander groep. Soos in die geval van die mans, is die hoogste gemiddeld in die vermoedelike FH-vrouens opgemerk. Die Hiperlip-vrouens se gemiddeld was betekenisvol laer as die gemiddeld van die FH(b)- en FH(v)-vrouens. Betekenisvolle verskille is ook tussen vrouens van die FH- en DM-groepe waargeneem. Geen betekenisvolle verskille is tussen die mans en vrouens in enige groep vir TC waargeneem nie.

4.3.3 LAE DIGTHEIDSLIPOPROTEÏENCHOLESTEROL (LDL-c)

Die gemiddelde (\pm SA) lae digtheidslipoproteïencholesterol (LDL-c) van mans en vrouens onderskeidelik word in Tabel 4.2.3 en Figuur 4.2.4 weergegee.



FIGUUR 4.2.4 Die gemiddelde lae digtheidslipoproteïencholesterol (LDL-c) in beide geslagte en al vyf groepe.

x-as: groepe

y-as: LDL-c (mmol/L)

K = Kontrolegroep

HL = Hiperlipidemiese groep

FH(b) = bevestigde familieel hipercholesterolemiese-groep

FH(v) = vermoedelike familieel hipercholesterolemiese-groep

DM = Diabetes mellitus-groep

TABEL 4.2.3 GEMIDDELDE (SA) LAE DIGTHEIDSLIPOPROTEÏENCHOLESTEROL (LDL-c) VIR BEIDE GESLAGTE IN AL VYF DIE GROEPE

PARAMETER	GROEP	MANS	VROUENS
LDL (mmol/L)	KONTROLE	3.26 (0.7) a b c	2.84 (0.8) h i j k
	HIPERLIPS	4.73 (1.2) a d ~	4.25 (0.9) h l ~
	FH (bevestig)	5.88 (2.2) c d e f	6.42 (1.9) i l m n
	FH (verinoed)	6.54 (3.4) b e g	7.07 (1.7) j m o
	DM	4.25 (1.2) f g	4.72 (1.7) k n o

p < 0.05 betekenisvol

ANOVA en Tukey se toets, SAS-program

Gemiddeldes met dieselfde simbool verskil betekenisvol

Die gemiddelde LDL-c waardes van beide die mans en vrouens het, soos wat verwag is, dieselfde patroon as die TC gevolg. Mans in die Kontrolegroep het 'n betekenisvolle laer gemiddelde LDL-c as mans in die Hiperlip-, FH(v)- en FH(b)-groep gehad. Mans in die Hiperlip-groep het betekenisvol verskil van die mans in die FH(b)-groep, wat 'n hoër gemiddeld vertoon het. Betekenisvolle verskille is ook tussen mans in die FH(b)-groep en mans in die FH(v)- en DM-groepe waargeneem. Diabetiese mans het 'n betekenisvol laer gemiddelde LDL-c as mans in die FH(v) gehad.

Vrouens in die Kontrolegroep het 'n betekenisvol laer gemiddelde LDL-c as die vrouens in elke ander groep gehad. Die gemiddelde LDL-c het ook betekenisvol tussen die vrouens in die Hiperlip- en FH(b)-groep verskil, waar die Hiperlips 'n laer gemiddeld vertoon het. 'n Betekenisvolle verskil is opgemerk tussen FH(b)-vrouens, wat 'n laer gemiddeld as die FH(v)-vrouens, maar 'n betekenisvol hoër gemiddeld as die DM-vrouens gehad het. Die gemiddelde LDL-c het ook betekenisvol tussen die vrouens in die FH(v)- en DM-groepe verskil, waar die DM-vrouens 'n laer gemiddeld vertoon het. Die enigste betekenisvolle verskil vir LDL-c tussen geslagte is in die Hiperlip-groep waargeneem.

Die resultate van die verskille tussen groepe vir beide geslagte in totale cholesterol (TC), lae digtheidslipoproteïencholesterol (LDL-c), hoë digtheidslipoproteïencholesterol (HDL-c), trigliseriede (TG) en apolipoproteïen A-1 en -B (apo a-1 en apo B) onderskeidelik, sal vervolgens bespreek word.

TC en LDL-c (Tabel 4.2.3., Figuur 4.2.2 en 4.2.3) was telkens die hoogste in die FH(v)-groep, met 'n effens laer gemiddeld in die FH(b)-groep. Die Kontrolegroep het vir albei parameters in beide die mans en vrouens die laagste gemiddeld vertoon. Hierdie resultate stem ooreen met resultate soos deur Gagné *et al.* (1979), Ghiselli *et al.* (1992), Jooste *et al.* (1986), Mbewu *et al.* (1991), Soutar *et al.* (1991) en Wiklund *et al.* (1990) gerapporteer. Die resultate wat vir LDL-c waargeneem is, word deur apo B weerspieël. Hierdie verskynsel is

verklaarbaar aan die hand daarvan dat apo B die hoof-apolipoproteïen is wat aan LDL-c gekoppel is (Opgesom deur Kris-Etherton *et al.*, 1988; Young, 1990).

'n Soortgelyke bevinding as vir die FH-groepe is gemaak in die DM-groep, naamlik 'n verhoogde TC en LDL-c, asook apo B in vergelyke met die Kontrolegroep. Hierdie resultate stem ooreen met resultate soos gerapporteer deur Guillausseau *et al.* (1992) vir nie-insulien afhanklike diabetes mellitus (NIDDM)-pasiënte. In teenstelling hiermee rapporteer Austin *et al.* (1993) dat daar geen verskille in die TC en LDL-c van adolessente insulienafhanklike diabetes mellitus (IDDM) en kontroles waargeneem is nie. Soortgelyke resultate word deur Levitsky *et al.* (1991) gerapporteer nadat 'n studie van blanke en swart nie-diabetiese kontroles en IDDM-kindere afgehandel is. Ruotolo *et al.* (1991) rapporteer dat tydens die vergelyking van die TC van beide tipes diabetiese en kontrolepersone, geen verskille tussen enige van die twee groepe diabetiese opgemerk is nie. Aangesien daar tydens die beskryfde studie nie tussen die tipes diabetiese onderskeid getref is nie, is hierdie resultate versoenbaar met die verkreeë resultate.

4.3.4 HOË DIGTHEIDSLIPOPROTEÏENCHOLESTEROL (HDL-c)

Gemiddelde (\pm SA) hoë digtheidslipoproteïencholesterol (HDL-c) word in Tabel 4.2.4 opgesom. Geen betekenisvolle verskille is vir die mans in enige groep vir hierdie parameter opgemerk nie. Die hoogste gemiddeld is in die FH(b)-vrouens opgemerk. 'n Betekenisvolle verskil is tussen vrouens in die Kontrole- en FH(b)-groep waargeneem, waar die Kontrolevrouens 'n betekenisvol laer gemiddeld vertoon het. Betekenisvolle verskille is ook tussen die FH(b)- en FH(v)-groep, en tussen die FH(b)- en DM-vrouens gevind, waar die hoogste gemiddeld in die FH(b)-groep gevind is. Die gemiddelde waardes van die vrouens in elke groep was hoër as dié van die mans in die ooreenstemmende groepe.

TABEL 4.2.4 GEMIDDELDE (SA) HOË DIGTHEIDSLIPOPROTEÏENCHOLESTEROL IN mmol/L VIR BEIDE GESLAGTE IN AL VYF DIE GROEPE

PARAMETER	GROEP	MANS	VROUENS
HDL-c (mmol/L)	KONTROLE	0.90 (0.3) ~	1.16 (0.3) ~ a
	HIPERLIPS	1.01 (0.2) @	1.24 (0.3) @
	FH (bevestig)	0.97 (0.2)	1.47 (1.0) a b c
	FH (vermoed)	1.04 (0.2)	1.21 (0.3) b
	DM	0.97 (0.2)	1.09 (0.3) c

$p < 0.05$ betekenisvol

ANOVA en Tukey se toets, SAS-program

Gemiddeldes met dieselfde simbool verskil betekenisvol

Betekenisvolle verskille tussen mans en vrouens is in die Kontrole- en Hiperlipgroep opgemerk.

Die HDL-c-konsentrasie was telkens hoër in die vrouens as in die mans in die onderskeie groepe. Die hoogste konsentrasie is opgemerk in die vroulike FH(b)-groep. Hierdie resultate stem ooreen met die resultate gerapporteer deur Jooste *et al.* (1986), wat bevind dat HDL-c hoër in FH-proefpersone as in kontroles is. Teenstellend hiermee rapporteer Gagné *et al.* (1979) en Mbewu *et al.* (1991) egter dat HDL-c in beide manlike en vroulike FH (heterosigote) verlaag is in vergeleke met kontroles. Ruotolo *et al.* (1991) rapporteer 'n verhoogde HDL-c in DM-pasiënte in vergeleke met kontrolepersone. Guillausseau *et al.* (1992) rapporteer dat 'n laer HDL-konsentrasie in NIDDM-proefpersone as in kontrolepersone waargeneem is. Dit is soortgelyk aan wat in hierdie studie bevind is. Austin *et al.* (1993) en Levitsky *et al.* (1991) voer aan dat geen verskille in die HDL-c van onderskeidelik IDDM-kindere en kontroles gevind is nie. Apo A wat 'n strukturele komponent van HDL-c is (Opgesom deur Kris-Etherton *et al.*, 1988), toon 'n soortgelyke neiging as HDL-c, met die konsentrasies vir vrouens in elke groep hoër as vir mans.

4.3.5 PERSENTASIE HOË DIGTHEIDSLIPOPROTEÏENCHOLESTEROL (% HDL-c)

Tabel 4.2.5 vervat die gemiddelde persentasie hoë digtheidslipoproteïencholesterol (% HDL-c) vir mans en vrouens in al vyf die proefgroepe. Betekenisvolle verskille is tussen die mans in die Kontrolegroep en mans in die Hiperlip-, FH(b)- en FH(v)-groep opgemerk, waar die Kontrolemans die hoogste gemiddeld vertoon het. Diabetiese mans het 'n betekenisvol hoër % HDL-c as FH(v)-mans gehad.

Kontrole- en Hiperlipmans en -vrouens het 'n betekenisvolle verskil in % HDL-c getoon.

TABEL 4.2.5 GEMIDDELDE (SA) PERSENTASIE HOË DIGTHEIDSLIPOPROTEÏEN (% HDL-c) VIR BEIDE GESLAGTE IN AL VYF DIE GROEPE

PARAMETER	GROEP	MANS	VROUENS
% HDL-c	KONTROLE	20.67 (5.9) a b c ~	26.19 (7.9) e f g h ~
	HIPERLIPS	16.60 (4.5) a @	21.28 (5.5) e i @
	FH (bevestig)	14.81 (6.3) b	16.19 (7.9) f i
	FH (vermoed)	14.54 (6.9) c d	14.16 (4.3) g j
	DM	17.80 (4.2) d	18.33 (7.8) h j

$p < 0.05$ betekenisvol

ANOVA en Tukey se toets, SAS-program

Gemiddeldes met dieselfde simbool verskil betekenisvol

Die gemiddelde % HDL-c van die vrouens in die Kontrolegroep het betekenisvol verskil van die gemiddeld van die vrouens in elke ander groep. Die hoogste gemiddelde persentasie is, soos by die mans, in die Kontrole-vrouens gevind. Vrouens in die Hiperlip-groep het 'n betekenisvol hoër gemiddeld as vrouens in die FH(b)-groep gehad. Die vroulike FH(v)-proefpersone het 'n betekenisvol laer % HDL as die diabetiese vrouens gehad.

4.3.6 TRIGLISERIEDE (TG)

Gemiddelde (\pm SA) trigliseriede (TG) vir beide geslagte in al vyf die proefgroepe word in mmol/L in Tabel 4.2.6 weergegee.

TABEL 4.2.6 GEMIDDELDE (SA) TRIGLISERIEDE (TG) IN mmol/L VIR BEIDE GESLAGTE IN AL VYF DIE GROEPE

PARAMETER	GROEP	MANS	VROUENS
TG mmol/L	KONTROLE	1.41 (1.1) a	0.96 (0.6) d e
	HIPERLIPS	1.73 (1.1) b @	1.23 (0.8) f g @
	FH (bevestig)	1.53 (0.9) c #	1.01 (0.5) h #
	FH (vermoed)	3.09 (5.0) a b c	1.84 (2.7) d f
	DM	2.15 (1.4)	2.24 (1.4) e g h

$p < 0.05$ betekenisvol

ANOVA en Tukey se toets, SAS-program

Gemiddeldes met dieselfde simbool verskil betekenisvol

Die TG van mans in die Kontrolegroep was betekenisvol laer as die gemiddelde van die mans in die FH(v)-groep. Die FH(v)-mans het ook 'n betekenisvol hoër TG as mans in onderskeidelik die FH(b)- en Hiperlip-groepe gehad. Die groot standaardafwykings is deur proefpersone met uitsonderlike noë waardes veroorsaak.

Betekenisvolle verskille wat vir TG in die vrouens opgemerk is, was soos volg: Kontrole-vrouens het 'n betekenisvol laer TG as FH(v) en DM vertoon. Vroulike Hiperlips het 'n betekenisvol laer TG as FH(v)- en DM-vrouens getoon. Die diabetiese vrouens het egter 'n betekenisvol hoër TG vertoon as bevestigde FH-vrouens. Die enigste betekenisvolle verskille wat vir TG tussen die mans en vrouens onderling opgemerk is, was in die Hiperlip- en FH(b)-groepe.

Gemiddelde TG-waardes sal bepaal word deur die verhouding van die proefpersone ingesluit wat 'n "suiwer" hipercholesterolemie tot dié wat 'n gemengde hiperlipidemie het. Uit

bogenoemde resultate is dit duidelik dat daar proefpersone in al drie die hiperlipidemiese groepe was wat ook verhoogde TG (≥ 2.0 mmol/L, Assmann, 1993) gehad het.

Die gemiddelde TG in die mans was die hoogste in die FH(v)-groep. Volgens Jooste *et al.* (1986) verskil die TG-waardes van FH en kontroles nie betekenisvol nie. Gagné *et al.* (1979) rapporteer egter 'n verhoogde gemiddeld in manlike FH-heterosigote in vergeleke met kontroleproefpersone. Die hoogste gemiddelde TG in die vrouens is in die DM-groep opgemerk. Resultate soos gevind in die DM-groep vir beide geslagte stem ooreen met die literatuur, naamlik, 'n hoër gemiddeld is waargeneem in NIDDM-pasiënte as in kontroles (Guillausseau *et al.*, 1992). Abnormale waardes vir TG (hoër as 11.0 mmol/L) word as 'n risiko vir pankreatitis beskou. Daar was proefpersone in die DM- en ander groepe met basislyn TG-waardes soos volg: proefpersoon A, vroulike diabeet, TG 4.92 mmol/L; pasiënt B, manlike diabeet, TG 8.46 mmol/L; proefpersoon C, manlike FH(v) TG 30.75 mmol/L; proefpersoon D, vroulike FH(v) TG 17.69 mmol/L. Hierdie proefpersone is onmiddellik op vetvrye diëte geplaas, en daarna saam met hulle geneeshere gemoniteer.

4.3.7 APOLIPOPROTEÏEN A-1 (APO A-1)

Tabel 4.2.7 is 'n opsomming van die gemiddelde (\pm SA) apolipoproteïen A-1 (apo A-1) en B (apo B) vir beide mans en vrouens in al vyf die proefgroepe. Betekenisvolle verskille vir Apo A-1 is tussen die mans en vrouens in die Kontrole- en Hiperlipgroepe opgemerk.

TABEL 4.2.7 GEMIDDELDDES (SA) VIR APOLIPOPROTEÏENE IN mg/dL VIR BEIDE GESLAGTE IN AL VYF DIE GROEPE

PARAMETER	GROEP	MANS	VROUENS
Apo A-1 mg/dL	KONTROLE	1.19 (0.3) a b c @	1.48 (0.4) @
	HIPERLIPS	1.36 (0.2) a d #	1.54 (0.4) #
	FH (bevestig)	1.23 (0.2) e	1.60 (0.4)
	FH (vermoed)	1.48 (0.4) b d e f	1.63 (0.4) g
	DM	1.35 (0.2) c f	1.41 (0.4) g
Apo B mg/dL	KONTROLE	1.15 (0.4) a b c d	1.08 (0.5) h i j
	HIPERLIPS	1.53 (0.3) a e	1.31 (0.3) k l
	FH (bevestig)	1.70 (0.5) b f	2.43 (0.7) h k m
	FH (vermoed)	1.73 (0.4) c e g @	2.05 (0.8) i l n @
	DM	1.45 (0.4) d f g	1.49 (0.4) j m n

$p < 0.05$ betekenisvol

ANOVA en Tukey se toets, SAS-program

Gemiddeldes met dieselfde simbool per parameter verskil betekenisvol

Die Kontrolemans het 'n betekenisvolle laer gemiddeld as die Hiperlips-, FH(v)- en DM-mans gehad. 'n Betekenisvol laer apo A-1 is opgemerk by die Hiperlip-mans in vergelyking met die FH(v)-mans. Die FH(v)-mans het egter 'n betekenisvol hoër apo A-1 as beide die FH(b)- en DM-mans vertoon.

Apo A-1 het vir vrouens slegs betekenisvol verskil tussen FH(v)- en DM-vrouens, waar die FH(v)-vrouens 'n hoër gemiddelde apo A-1 vertoon het.

4.3.8 APOLIPOPROTEÏEN B (APO B)

'n Opsomming van die gemiddelde (\pm SA) apolipoproteïen B (apo B) vir mans en vrouens onderskeidelik in al vyf die proefgroepe word ook in tabel 4.2.7 gegee. Die Kontrolemans vertoon 'n betekenisvol laer apo B-konsentrasie as die mans in enige ander groep. Die mans in die FH(v)-groep vertoon 'n betekenisvol hoër gemiddelde apo B as mans in die Hiperlips- en DM-groepe. Die diabetiese mans het 'n betekenisvol laer gemiddelde apo B as die mans in die FH(b)-groep gehad. Die enigste betekenisvolle geslagsverskil is in die FH(v)-groep opgemerk.

Soos verwag is die laagste gemiddelde apo B-konsentrasie vir die vrouens in die Kontrolegroep opgemerk. Betekenisvolle verskille is tussen die Kontrolevrouens en die vrouens in die FH(b)-, FH(v)- en DM-groepe opgemerk. Die vroulike Hiperlips het 'n betekenisvol laer gemiddelde apo B as beide die FH(b)- en die FH(v)-groep vertoon. Die gemiddelde apo B was egter betekenisvol hoër in die FH(b)- as in die DM-vrouens. 'n Betekenisvol hoër gemiddeld is in die FH(v)-vrouens as in die DM-vrouens gevind.

4.4 SERUMPROTEÏENE

4.4.1 TOTALE PROTEÏEN (TP)

Tabel 4.2.8 is 'n opsomming van die totale proteïen (TP) en albumien (Alb) vir beide mans en vrouens in al vyf die proefgroepe. Al die groepe het egter gemiddelde konsentrasies gehad wat in die normale reikwydte van 60 tot 84 g/L (Scully *et al.*, 1986) geval het.

TABEL 4.2.8 GEMIDDELDDES (SA) VIR SERUMPROTEÏENE IN g/L VIR BEIDE GESLAGTE IN AL VYF DIE GROEPE

PARAMETER	GROEP	MANS	VROUENS
TP g/L	KONTROLE	73.60 (10.5) a	70.36 (9.9) e f
	HIPERLIPS	73.82 (9.3) b	72.84 (8.7) g h
	FH (bevestig)	66.18 (11.4) a b c d	62.43 (7.6) e g i j
	FH (vermoed)	74.25 (10.0) c	77.02 (9.9) f h i
	DM	76.86 (8.8) d	75.48 (8.9) j
Alb g/L	KONTROLE	52.97 (7.8)	49.36 (7.8)
	HIPERLIPS	51.46 (7.3) a	49.76 (6.2)
	FH (bevestig)	51.73 (7.3)	51.23 (6.6)
	FH (vermoed)	54.91 (7.8) a b	52.18 (7.6) c
	DM	49.58 (7.8) b	47.02 (8.1) c

$p < 0.05$ betekenisvol

ANOVA en Tukey se toets, SAS-program

Gemiddeldes met dieselfde simbool per parameter verskil betekenisvol

Die mans in die FH(b)-groep het 'n betekenisvol laer gemiddeld vertoon as die mans in elke ander groep. Die laagste gemiddelde TP by die vrouens is ook in die FH(b)-groep opgemerk. 'n Betekenisvolle verskil is dus tussen hierdie groep, die Hiperlip-, FH(v)-, Kontrole- en DM-vrouens opgemerk. Geen betekenisvolle verskille is tussen die geslagte onderling waargeneem nie.

4.4.2 ALBUMIEN

Die gemiddelde (\pm SA) albumien vir mans en vrouens in al vyf die proefgroepe word in Tabel 4.2.8 saamgevat. Die mans in die Hiperlip-groep het 'n betekenisvol laer gemiddeld as die mans in die FH(v)-groep vertoon. 'n Betekenisvolle verskil is tussen die mans in die FH(v)- en die DM-groep waargeneem, waar die FH(v) 'n hoër gemiddeld vertoon het.

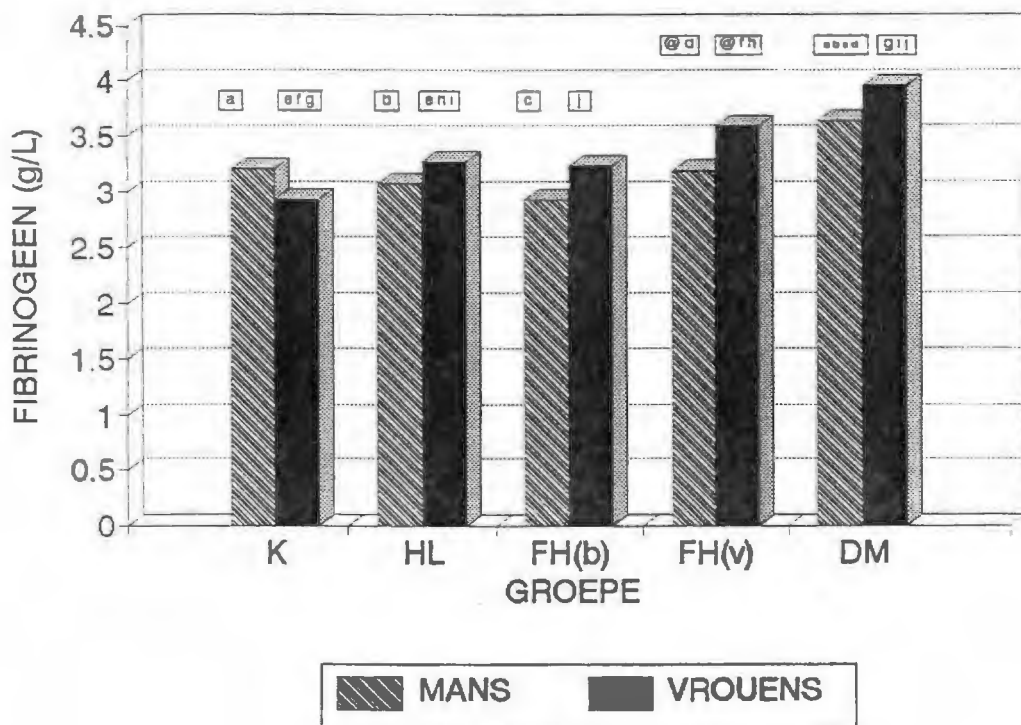
Die enigste betekenisvolle verskil wat in die vrouens waargeneem is, was tussen die FH(v)- en die DM-vrouens. Die laagste albumien is in die diabetiese vrouens opgemerk. Die albumien in beide geslagte het in geeneen van die groepe betekenisvol verskil nie. Dit is bekend dat DM met verlaagde albumien geassosieer word. (Brownlee & Cerami, 1981). Alhoewel die DM-groepe laer albumienvlakke as die ander groepe gehad het, was die gemiddelde albumienvlakke nog in die normale reikwydte van 35 tot 50 g/L (Scully *et al.*, 1986).

4.5 HEMOSTATIESE VERANDERLIKES

4.5.1 PLASMAFIBRINOGEEN

Gemiddelde (\pm SA) plasmafibrinogeen vir beide geslagte in al vyf die groepe word saamgevat in Tabel 4.2.9 en in Figuur 4.2.5 voorgestel. Die diabetiese mans het 'n betekenisvol hoër gemiddeld as die mans in elke ander groep vertoon, wat ooreenstem met resultate van ander navorsers (Colwell, 1993; Ganda & Arkin, 1992; Shihabi *et al.*, 1990). Verder is 'n betekenisvolle verskil tussen die mans en vrouens in die FH(v)-groep waargeneem.

Volgens Ernst (1992a) is daar tydens die MONICA-projek gevind dat mans en vrouens wat aan hipercholesterolemie ly, 'n verhoogde plasmaviskositeit het. Dieselfde outeur rapporteer ook dat fibrinogeen met ouderdom en in DM verhoog. 'n Ouderdom-afhanklike toename in fibrinogeen word ook deur Balleisen *et al.* (1985) gerapporteer. Dit kan moontlik 'n rede wees ter verklaring vir die waargenome hoë fibrinogeen in die DM-groep, aangesien hierdie groep ook die hoogste gemiddelde ouderdom vertoon (Tabel 4.1). 'n Soortgelyke verklaring kan vir die hoër gemiddeld in die FH(b)- en FH(v)-groepe geld. Colwell (1993) rapporteer ook 'n verhoogde fibrinogeen in DM.



FIGUUR 4.2.5 Die gemiddelde fibrinogeen in g/L in beide geslagte en al vyf groepe.
 x-as: groepe
 y-as: Fibrinogeen (g/L)
 K = Kontrolegroep
 HL = Hiperlipidemiese groep
 FH(b) = bevestigde familieel hipercholesterolemiese-groep
 FH(v) = vermoedelike familieel hipercholesterolemiese-groep
 DM = Diabetes mellitus-groep

Betekenisvolle verskille wat vir die vrouens opgemerk is, was soos volg: die Kontrolevrouens het 'n betekenisvolle laer gemiddeld as vrouens in die Hiperlip-, FH(v)- en DM-groepe vertoon. Vrouens in die Hiperlip-groep het 'n betekenisvol laer gemiddeld as FH(v)- en DM-vrouens vertoon. 'n Betekenisvol laer gemiddeld is ook by die FH(b)-vrouens in vergeleke met die vrouens in die DM-groep opgemerk. Met die uitsondering van die Kontrolegroep, het die vrouens hoër gemiddelde waardes as die mans gehad.

TABEL 4.2.9 GEMIDDELDDES (SA) VIR HEMOSTATIESE VERANDERLIKES VIR BEIDE GESLAGTE IN AL VYF DIE GROEPE

PARAMETER	GROEP	MANS	VROUENS
Fibr g/L	KONTROLE	3.21 (0.6) a	2.93 (0.6) e f g
	HIPERLIPS	3.08 (0.6) b	3.27 (0.7) e h i
	FH (bevestig)	2.93 (0.5) c	3.24 (0.7) j
	FH (vermoed)	3.20 (0.7) d @	3.59 (0.7) f h @
	DM	3.64 (0.6) a b c d	3.95 (1.0) g i j
tPA-Ag ng/mL	KONTROLE	8.34 (4.3) a b	6.16 (2.6) g
	HIPERLIPS	8.60 (4.0) c d @	5.68 (3.3) h @
	FH (bevestig)	6.66 (3.2) e f	5.12 (1.7) i
	FH (vermoed)	13.00 (4.5) a c e #	7.40 (4.4) j #
	DM	16.38 (5.7) b d f	12.25 (7.9) g h i j
PAI-akt E/mL	KONTROLE	16.66 (9.0)	1.70 (0.0)
	HIPERLIPS	15.72 (10.4) @	5.87 (2.1) @
	FH (bevestig)	5.78 (4.2)	9.65 (8.6)
	FH (vermoed)	13.30 (7.5)	8.80 (5.8)
	DM	22.10 (12.9)	18.00 (12.7)

$p < 0.05$ betekenisvol

ANOVA en Tukey se toets, SAS-program

Gemiddeldes met dieselfde simbool per parameter verskil betekenisvol

Normale waardes vir fibrinogeen word deur die vervaardigers van die toetsstel as tussen 1.8 - 3.5 g/L aangegee (Behring, Marburg, Wes-Duitsland). Vanuit Tabel 4.2.9 kan dus waargeneem word dat die manlike DM-groep, asook die vrouens in die FH(v)- en DM-groep verhoogde fibrinogeen vertoon. Die hoër gemiddelde fibrinogeen wat telkens by die vrouens in elke groep waargeneem is (Tabel 4.2.9 en Figuur 4.2.5), stem ooreen met bevindings soos deur ander outeurs in die literatuur gerapporteer (Kannel *et al.*, 1987; Lee *et al.*, 1990; Meade *et al.*, 1986). 'n Uitsondering is egter die Kontrolegroep, waar die mans 'n hoër gemiddelde fibrinogeen as die vrouens vertoon het. Ernst (1992a) noem in 'n resente oorsig dat daar tydens die "Scottish Heart Health Study" bevind is dat vrouens tot 'n hoër fibrinogeen as mans geneig is. Verskeie motiverings ter verklarings van hierdie verskynsel is in die literatuur ondersoek en bespreek. Faktore wat uit die literatuur kristalliseer is hormoonstatus (gebruik van orale kontraseptiewe middels, menopousale status) en rook (Balleisen *et al.*, 1985; Ernst, 1992a; Opgesom deur Meilahn, 1992; Smith, 1986; Vorster & Venter, 1993).

Meilahn (1992) voer in 'n oorsig aan dat estrogeen gekoppel word aan 'n beskermende effek teen KHS in vrouens, sodat 'n verlaagde risiko in post-menopousale vrouens wat estrogeen neem voorkom, maar estrogeen verhoog fibrinogeenvlakke (Ernst, 1992a). Die post-menopousale fase word dus met 'n verhoogde fibrinogeen geassosieer. Dieselfde situasie geld

vir die gebruik van orale kontraseptiewe middels. Van die vrouens in die Kontrolegroep het 35 % orale kontraseptiewe middels of hormoonvervangingsterapie gebruik. Persentasie gebruik van hierdie middels wat in ander groepe waargeneem is, is 41 % hiperlip, 31 % FH(v) en FH(b), en 19 % DM-vrouens (Tabel 4.1). Dit kan dus moontlik bydra tot die waargenome hoër konsentrasie fibrinogeen in die vrouens van die onderskeie groepe.

4.5.2 WEEFSELPLASMINOGEENAKTIVEERDER-ANTIGEEN (tPA-Ag)

Tabel 4.2.9 vervat die gemiddelde (\pm SA) weefselplasminogeenaktiveerder-antigeen (tPA-Ag) vir beide mans en vrouens in al vyf groepe. Die hoogste gemiddelde tPA-Ag vir mans is in die DM-groep opgemerk, wat betekenisvol van die mans in die Kontrole-, Hiperlip- en FH(b)-groep verskil het. Kontrolemans het 'n betekenisvolle laer gemiddeld as die FH(v)-mans gehad. FH(v)-mans het 'n betekenisvol hoër gemiddeld as Hiperlip- en FH(b)-mans gehad.

Die tPA-Ag-vlakke in die vrouens het ook betekenisvol tussen die diabetiese vrouens en elke ander groep se vrouens verskil. Net soos by die mans, is die hoogste gemiddelde tPA-Ag vir die vrouens in die DM-groep waargeneem. Betekenisvolle verskille is tussen die mans en vrouens in die Hiperlip- en FH(v)-groepe opgemerk.

Tabel 4.2.9 toon verder dat die mans in elke groep 'n hoër gemiddelde tPA-Ag-vlak as die vrouens gehad het. In elke geslag is die hoogste gemiddeld egter in die DM-groep opgemerk. Normaalwaardes vir tPA-Ag word deur die vervaardigers van die toetsstel as tussen 3-10 ng/mL aangegee. 'n Verhoogde tPA-Ag is dus slegs in die FH(v)- en DM-groep se mans waargeneem.

Hierdie resultate verskil van resultate soos gerapporteer in die literatuur. Volgens 'n oorsig deur Meilahn (1992) verskil die fibrinolitiese potensiaal na gelang van geslag. Hy noem dat tPA hoër in vrouens tussen die ouderdom 20-40 jaar in vergeleke met mans van dieselfde ouderdom is. Ander navorsers bevind egter dat, vir die ouderdom 30-60 jaar, mans hoër tPA en plasminogeenaktiveerderinhibeerder (PAI) as vrouens vertoon (Opgesom deur Meilahn, 1993). Dieselfde outeur rapporteer dat 'n verlaagde fibrinolitiese aktiwiteit met orale voorbehoeding waargeneem word. Dit kan moontlik 'n bydraende faktor ter verduideliking van die laer gemiddelde tPA in die vrouens teenoor die mans wees. Heinrich *et al.* (1992) noem ook verder dat tPA met ouderdom en die aanvang van menopouse verlaag.

4.5.3 PLASMINOGEENAKTIVEERDERINHIBEERDER-AKTIWITEIT (PAI-akt)

Betekenisvolle verskille wat vir plasminogeenaktiveerderinhibeerder-aktiwiteit (PAI-akt) waargeneem is, was tussen mans en vrouens in die Hiperlip-groep. Die gemiddelde waardes en standaardafwykings word in Tabel 4.2.9 weergegee. Die normale reikwydtes wat vir PAI-akt aangegee word, wissel van 4.52 ± 0.76 E/mL tot 11.4 E/L (Asplund-Carlson *et al.*, 1993;

Gris *et al.*, 1990; Rånby *et al.*, 1989; Sundell & Rånby, 1993; Vague *et al.*, 1986). PAI-aktiwiteit verhinder die omsetting van onaktiewe plasminogeen na plasmien omdat dit tPA inhibeer (Dawson & Henney, 1992). Hoë PAI-1 waardes of -aktiwiteit word dus met verlaagde fibrinolitiese vermoëns geassosieer (Paramo *et al.*, 1985). Die verhoogde PAI-aktiwiteit wat in die DM-proefpersone waargeneem is, is ook deur ander outeurs gerapporteer (Auwerx *et al.*, 1988; Juhan-Vague *et al.*, 1989).

4.6 HEMATOLOGIESE VERANDERLIKES

4.6.1 HEMOGLOBIEN

Mans en vrouens se gemiddelde (\pm SA) hemoglobien vir al vyf die proefgroepe word in Tabel 4.2.10 weergegee. Die normale waardes word aangedui as tussen 8.1-11.2 mmol/L vir mans, en 7.4-9.9 mmol/L vir vrouens (Scully *et al.*, 1986). Vanuit Tabel 4.2.10 kan dus gesien word dat die mans 'n normale hemoglobien vertoon, terwyl die vrouens in die Kontrole- en FH(b)-groepe 'n effense verhoogde hemoglobien gehad het.

TABEL 4.2.10 GEMIDDELDES (SA) VIR HEMATOLOGIESE VERANDERLIKES VIR BEIDE GESLAGTE IN AL VYF DIE GROEPE

PARAMETER	GROEP	MANS	VROUENS
Hb mmol/L	KONTROLE	9.80 (1.9) a	10.18 (3.7)
	HIPERLIPS	10.17 (2.7) b @	9.13 (2.2) d @
	FH (bevestig)	11.51 (3.2) a b c	11.32 (3.7) d e
	FH (vermoed)	9.19 (1.9) c	9.20 (2.5) e
	DM	10.09 (2.3)	9.63 (3.1)
Hkt %	KONTROLE	45.66 (3.1) ~	42.92 (3.0) ~
	HIPERLIPS	46.66 (3.0) @	42.71 (3.6) a @
	FH (bevestig)	45.68 (3.9) #	41.07 (3.7) b #
	FH (vermoed)	46.72 (4.0) \$	44.22 (3.0) a b \$
	DM	47.14 (3.2) *	42.13 (5.4) *

p < 0.05 betekenisvol

ANOVA en Tukey se toets, SAS-program

Gemiddeldes met dieselfde simbool per parameter verskil betekenisvol

Mans in die FH(b)-groep het 'n betekenisvol hoër gemiddelde hemoglobien as mans in die Kontrole-, Hiperlip- en FH(v)-groep gehad. Die hoogste gemiddelde hemoglobien wat vir die vrouens opgemerk is, was in die FH(b)-groep, wat betekenisvol van die vrouens in die Hiperlip- en FH(v)-groep verskil het. Betekenisvolle verskille is tussen die mans en vrouens in die Hiperlip-groep opgemerk.

4.6.2 HEMATOKRIT

Die gemiddelde (\pm SA) persentasie hematokrit vir beide geslagte in al vyf proefgroepe word ook in Tabel 4.2.10 gegee. Die gemiddelde waardes van al die groepe was binne die normale grense vir die mans en vrouens. Normale waardes wat vir hematokrit gerapporteer word, wissel vanaf 42-52 % vir mans, en vanaf 37-48 % vir vrouens (Scully *et al.*, 1986). Dit is dus duidelik dat die groepe (mans en vrouens) normale hematokritte vertoon het. Geen betekenisvolle verskille is tussen enige van die mans in enige van die proefgroepe onderling opgemerk nie. Betekenisvolle verskille wat vir vrouens opgemerk is, was soos volg: die FH(v)-vrouens het 'n betekenisvol hoër gemiddeld vertoon as die vrouens in die Hiperlip- en FH(b)-groepe. Betekenisvolle verskille is tussen die geslagte in al vyf die groepe waargeneem.

By al vyf die groepe het die mans 'n hoër gemiddelde hematokrit as die vrouens vertoon. Volgens 'n oorsig deur Meilahn (1992) is hematokrit self 'n risikofaktor vir KHS. Hematokrit kan moontlik bydra tot die geslagsverskille wat tussen mans en post-menopousale vrouens vir KHS risiko waargeneem is. Hierdie waarneming word gebaseer op die idee dat die ysteruitputting, wat tydens menses voorkom, beskermend is. Volgens Meilahn (1992) word eritrosietaggregering ook deur fibrinogeen beïnvloed, en kan daar moontlik 'n interaksie tussen fibrinogeen en hematokrit bestaan (Opgesom deur Meilahn, 1992). Die waargenome laer hematokrit vir vrouens in elke groep kan dus moontlik daaraan te wyte wees dat die grootste persentasie vrouens in elke groep pre-menopousaal was, met die uitsondering van die Kontrolegroep.

4.7 KOOLHIDRAATMETABOLISME

4.7.1 SERUMGLUKOSE

Betekenisvolle verskille tussen groepe vir beide mans en vrouens in al vyf die proefgroepe word in Tabel 4.2.11 uiteengesit.

TABEL 4.2.11 GEMIDDELDDES (SA) VIR VERANDERLIKES IN DIE KOOLHIDRAAT-METABOLISME VIR BEIDE GESLAGTE IN AL VYF DIE GROEPE

PARAMETER	GROEP	MANS	VROUENS
Glukose mmol/L	KONTROLE	3.65 (0.6) a	3.89 (0.5) e
	HIPERLIPS	3.45 (0.5) b @	3.94 (1.2) f @
	FH (bevestig)	3.57 (0.6) c #	4.00 (0.5) g #
	FH (vermoed)	3.78 (1.6) d	3.84 (0.6) h
	DM	6.36 (2.3) a b c d	6.85 (4.4) e f g h
HbA1 %	KONTROLE	6.98 (0.6) a	7.09 (2.1) e
	HIPERLIPS	6.59 (1.6) b	6.77 (1.1) f
	FH (bevestig)	6.24 (1.0) c	6.33 (0.5) g
	FH (vermoed)	7.21 (1.3) d	7.78 (1.6) h
	DM	9.80 (2.1) a b c d	9.34 (2.1) e f g h

p < 0.05 betekenisvol

ANOVA en Tukey se toets, SAS-program

Gemiddeldes met dieselfde simbool per parameter verskil betekenisvol

Elke proefgroep se mans het 'n betekenisvol laer gemiddelde glukose as die diabetiese mans vertoon. 'n Soortgelyke bevinding is gemaak vir al die vrouens in die vyf proefgroepe. Die mans en vrouens in die Hiperlip- en FH(b)-groep se serumglukose het betekenisvol verskil. Soos verwag, was die gemiddelde glukosewaarde van die DM-proefgroepe aansienlik hoër as dié van die ander groepe, wat almal binne die normale grense van 3.9-5.6 mmol/L was (Scully *et al.*; 1986).

4.7.2 GEGLIKOSILEERDE HEMOGLOBIEN (HbA1)

Gemiddelde (\pm SA) geglikosileerde hemoglobien (HbA1) vir mans en vrouens in die vyf proefgroepe word in Tabel 4.2.11 uiteengesit. HbA1-vlakke gee 'n aanduiding van langtermynglukosebeheer (Van Wersch *et al.*, 1991). Vlakke van 7-8 % word as normaal beskou (Jaspan, 1987). 'n Soortgelyke waarneming as wat vir serumglukose gemaak is, is vir HbA1 opgemerk. Beide geslagte se diabetiese proefpersone het dus hoër gemiddelde HbA1 as ander proefgroepe gehad, wat met resultate van ander navorsers ooreenstem (Guillausseau *et al.*, 1992; Lyons *et al.*, 1986; Ruotolo *et al.*, 1991). Die hoër gemiddelde waardes wat by die mans en vrouens van die FH(v)-groep waargeneem is in vergelyking met die Kontrole-, Hiperlip- en FH(b)-groepe, was nie statisties betekenisvol nie. Daar was dus 'n neiging tot abnormale glukoseverdraagsaamheid by die FH(v)-groepe. Geen statisties betekenisvolle verskille tussen die mans en vrouens in enige van die eksperimentele groepe is opgemerk nie.

4.8 ANTROPOMETRIESE VERANDERLIKES

4.8.1 LIGGAAMSMASSA-INDEKS (LMI)

Tabel 4.2.12 is 'n opsomming van die gemiddelde (\pm SA) liggaamsmassa-indeks (LMI) van beide geslagte in al vyf die proefgroepe. 'n Statisties betekenisvolle verskil is tussen die mans en vrouens in die Kontrolegroep opgemerk.

TABEL 4.2.12 GEMIDDELDE (SA) LIGGAAMSMASSA-INDEKS IN kg/m^2 VIR BEIDE GESLAGTE IN AL VYF DIE GROEPE

PARAMETER	GROEP	MANS	VROUENS
LMI kg/m^2	KONTROLE	26.83 (4.1) a @	23.65 (5.8) g @
	HIPERLIPS	26.78 (4.7) b c	25.30 (4.8) h
	FH (bevestig)	24.24 (4.8) b d e	24.00 (6.4) i
	FH (vermoed)	27.24 (5.7) d f	25.52 (5.6)
	DM	30.79 (28.7) a c e f	28.68 (6.2) g h i

$p < 0.05$ betekenisvol

ANOVA en Tukey se toets, SAS-program

Gemiddeldes met dieselfde simbool verskil betekenisvol

Die diabetiese mans en vrouens het 'n betekenisvol hoër gemiddelde LMI as die proefpersone in enige van die ander proefgroepe gehad. Soos reeds genoem, was die meerderheid DM-proefpersone nie-insulienafhanklik, 'n toestand wat met oormassa geassosieer word. Oormassa word dikwels met hiperlipidemie geassosieer. 'n Normale LMI vir beide mans en vrouens word as 20-25 kg/m^2 aangegee (Mahan & Arlin, 1992). Slegs die vrouens van die Kontrolegroep en die FH(b)-groep het 'n gemiddelde LMI van groter as 25 kg/m^2 gehad. Die Hiperlip-mans het verder 'n betekenisvol hoër gemiddelde LMI as die FH(b)-mans vertoon. Die vrouens in die DM-groep het, soortgelyk aan die mans, 'n betekenisvol hoër LMI gehad as enige van die ander proefgroepe se vrouens.

4.9 BLOEDDRUK

4.9.1 SISTOLIESE BLOEDDRUK (SBD)

Tabel 4.2.13 toon die gemiddelde (\pm SA) sistoliese bloeddruk (SBD) vir beide geslagte in al vyf die proefgroepe aan. Betekenisvolle verskille is opgemerk tussen die mans in die DM-groep, en die mans in die Kontrole-, Hiperlip- en FH(v)-groep, waar die diabetiese mans die hoogste gemiddelde SBD vertoon het. 'n Statisties betekenisvolle verskil is tussen die mans en vrouens in die Hiperlip-groep opgemerk.

TABEL 4.2.13 GEMIDDELDDES (SA) VIR BLOEDDRUK IN mm Hg VIR BEIDE GESLAGTE IN AL VYF GROEPE

PARAMETER	GROEP	MANS	VROUENS
SBD mm Hg	KONTROLE	123.75 (13.5) a	115.24 (14.4) d
	HIPERLIPS	124.03 (14.5) b #	116.17 (12.7) e f #
	FH (bevestig)	125.63 (16.3)	124.38 (19.0) e
	FH (vermoed)	124.08 (13.0) c	118.95 (13.7) g
	DM	133.23 (12.2) a b c	130.00 (17.7) d f g
DBD mm Hg	KONTROLE	79.75 (9.5) @	73.10 (9.8) a @
	HIPERLIPS	79.39 (10.9) #	71.72 (8.4) b #
	FH (bevestig)	79.06 (13.7)	75.63 (10.9)
	FH (vermoed)	80.52 (12.2) *	74.21 (9.1) c *
	DM	82.90 (10.1)	81.67 (11.9) a b c

$p < 0.05$ betekenisvol

ANOVA en Tukey se toets, SAS-program

Gemiddeldes met dieselfde simbool per parameter verskil betekenisvol

Diabetiese vrouens het 'n betekenisvol hoër SBD as die vrouens in die Kontrole-, Hiperlip- en FH(v)-groepe gehad. 'n Verdere betekenisvolle verskil wat opgemerk is, is tussen Hiperlip- en FH(b)-vrouens, waar die hoër gemiddeld by die FH(b)-vrouens waargeneem is.

4.9.2 DIASTOLIESE BLOEDDRUK (DBD)

'n Samevatting van die gemiddelde (\pm SA) diastoliese bloeddruk (DBD) van beide geslagte vir al vyf die proefgroepe word ook in Tabel 4.2.13 weergegee.

Geen betekenisvolle verskille is tussen enige van die mans in enige van die groepe onderling waargeneem nie. Die hoogste gemiddelde DBD is by die diabetiese mans opgemerk, alhoewel

dit nie betekenisvol verskil het van die ander groepe se gemiddeldes nie. Die Kontrole-, Hiperlip- en FH(v)-groepe se mans en vrouens se DBD het statisties betekenisvol verskil.

Betekenisvolle verskille in DBD vir die vrouens is tussen die diabetiese vrouens en vrouens in die Kontrole-, Hiperlip- en FH(v)-groepe waargeneem. Soortgelyk aan die mans, is die hoogste gemiddelde DBD in die diabetiese vrouens gevind.

4.10 VARIASIE IN LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))

4.10.1 INLEIDING

Tabel 4.3.1 tot 4.3.7 gee die gemiddeldes (\pm SA) van alle veranderlikes vir groep 6, 7 en 8. Hierdie spesifieke groepe is saamgestel op grond van die koëffisiënt van variasie (KvV) wat proefpersone met twee en meer besoeke aan die kliniek vir Lp(a) gehad het (kyk 3.3.3). Proefpersone wat 'n KvV van 0-33 % vir Lp(a) gehad het, is ingedeel in groep 6. Groep 7 is saamgestel uit proefpersone wat 'n KvV van 34-66 % vir Lp(a) gehad het, terwyl groep 8 persone is waarvan die KvV vir Lp(a) groter as 67 % was. Met hierdie indeling is daar gepoog om 'n enkele faktor, of faktore, wat moontlik tot die variasie in Lp(a) bydra, te identifiseer.

4.10.2 SERUMLIPIEDE

Tabel 4.3.1 is 'n opsomming van die gemiddelde (\pm SA) serumlipiede van groep 6, 7 en 8. Die gemiddelde Lp(a) vir die groepe word in Figuur 4.2.6 voorgestel.

TABEL 4.3.1 GEMIDDELDES (SA) VIR SERUMLIPIEDE VAN PROEFPERSONE IN GROEP 6 (KvV Lp(a) = 0-33 %), GROEP 7 (KvV Lp(a) = 34-66 %) EN GROEP 8 (KvV Lp(a) = 67+ %), ONAFHANKLIK VAN GESLAG EN LIPIEDSTATUS

PARAMETER	GROEP 6 n = 141		GROEP 7 n = 25		GROEP 8 n = 9	
	GEM	SA	GEM	SA	GEM	SA
TC (mmol/L)	6.58	2.2	6.16	1.5	6.00	1.3
LDL (mmol/L)	5.09	2.1	4.74	1.4	4.59	1.3
HDL (mmol/L)	1.14	0.5	1.10	0.4	0.99	0.2
% HDL	18.28	7.1	18.05	6.5	17.64	6.7
Apo A (mg/dL)	1.44	0.3	1.41	0.4	1.34	0.3
Apo B (mg/dL)	1.56	0.6	1.46	0.4	1.51	0.5
TG (mmol/L)	1.77	2.9	1.53	0.9	1.77	1.1
Lp(a) # * (E/L)	320.80 a b	288.5	180.08 a	168.5	255.00 b	299.5

p < 0.05 betekenisvol, ANOVA, SAS-program

Waardes met dieselfde simbool per parameter verskil betekenisvol

* 1E = 0.7mg Lp(a)

Grense (reikwydtes) 16-840 E/L

TC = totale cholesterol

Apo B = apolipoproteïen B

LDL = lae digtheidslipoproteïen

TG = trigliseriede

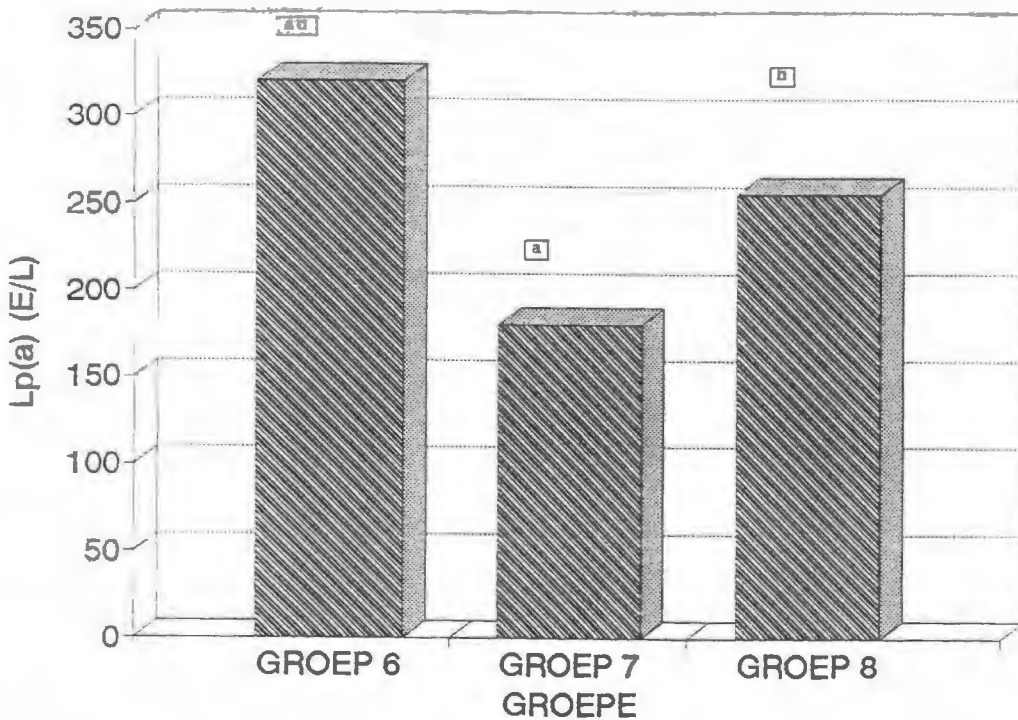
HDL = hoë digtheidslipoproteïen

Lp(a) = lipoproteïen(a)

Apo A = apolipoproteïen A-1

KvV = SA/GEM * 100

Geen betekenisvolle verskille in serumlipiede het tussen groepe voorgekom nie, behalwe verskille in Lp(a) self. Die konsentrasies serumlipiede beïnvloed dus waarskynlik nie die variasie in Lp(a) nie. Die grootste konsentrasie Lp(a) is in die groep met die kleinste variasie opgemerk (groep 6). Die groep met 'n matige variasie in Lp(a) (groep 7) het die laagste Lp(a)-konsentrasie vertoon. Só is statisties betekenisvolle verskille in Lp(a) tussen groep 6 en groep 7, en tussen groep 6 en groep 8 onderskeidelik waargeneem.



FIGUUR 4.2.6 Die gemiddelde lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L vir groep 6, groep 7 en groep 8.

x-as: groepe

y-as: Lp(a) (E/L)

Groep 6 = KvV Lp(a) 0-33 %

Groep 7 = KvV Lp(a) 34-66 %

Groep 8 = KvV Lp(a) 67 + %

1 E = 0.7 mg Lp(a)

4.10.3 HEMOSTATIESE VERANDERLIKES

Tabel 4.3.2 en Figuur 4.2.7 is die gemiddelde (\pm SA) van die hemostatiese veranderlikes van groepe 6, 7 en 8. Statisties betekenisvolle verskille in PAI-akt is tussen groep 6 en groep 7, en tussen groep 7 en groep 8 waargeneem. Ook hier kon geen patroon geïdentifiseer word nie.

TABEL 4.3.2 GEMIDDELDES (SA) VIR HEMOSTATIESE PARAMETERS VIR GROEP 6 (KvV Lp(a) = 0-33 %), GROEP 7 (KvV Lp(a) = 34-66 %) EN GROEP 8 (KvV Lp(a) = 67+ %), ONAFHANKLIK VAN GESLAG EN LIPIEDSTATUS

PARAMETER	GROEP 6 n = 141		GROEP 7 n = 25		GROEP 8 n = 9	
	GEM	SA	GEM	SA	GEM	SA
tPA-Ag (ng/mL)	10.12	5.9	11.77	7.2	7.50	5.9
PAI-akt (E/mL)	12.38 a	9.2	21.92 a b	11.1	6.92 b	6.2
Fibr (g/L)	3.33	0.7	3.40	0.8	3.40	0.9

tPA-Ag = weefselplasminogeenaktiveerderinhibeerder-antigeen

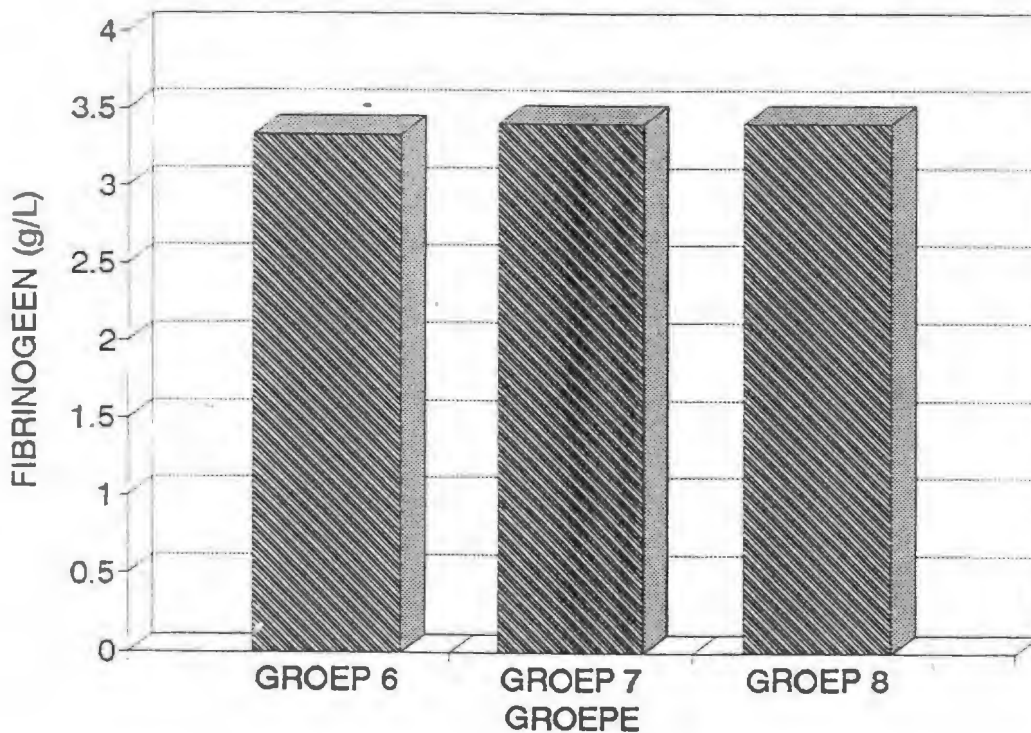
PAI-akt = plasminogeenaktiveerderinhibeerder-aktiwiteit

Fibr = fibrinogeen

KvV = SA/GEM * 100

p < 0.05 betekenisvol, ANOVA, SAS-program

Waardes met dieselfde simbool verskil betekenisvol



FIGUUR 4.2.7 Die gemiddelde fibrinogeen in g/L vir groep 6, groep 7 en groep 8.

x-as: groepe

y-as: Fibrinogeen (g/L)

Groep 6 = KvV Lp(a) 0-33 %

Groep 7 = KvV Lp(a) 34-66 %

Groep 8 = KvV Lp(a) 67 + %

1 E = 0.7 mg Lp(a)

4.10.4 SERUMPROTEÏENE

Die gemiddelde (\pm SA) serumproteïene vir groepe 6, 7 en 8 word saamgevat in Tabel 4.3.3. Groep 8, wat die grootste variasie in Lp(a) vertoon, het 'n effens hoër (nie statisties betekenisvol) totale proteïen (TP) en albumien vertoon.

TABEL 4.3.3 GEMIDDELDDES (SA) VIR SERUMPROTEÏENE VIR GROEP 6 (KvV Lp(a) = 0-33 %), GROEP 7 (KvV Lp(a) = 34-66 %) EN GROEP 8 (KvV Lp(a) = 67+ %), ONAFHANKLIK VAN GESLAG EN LIPIEDSTATUS

PARAMETER	GROEP 6 n = 141		GROEP 7 n = 25		GROEP 8 n = 9	
	GEM	SA	GEM	SA	GEM	SA
TP (g/L)	73.93	8.9	74.31	7.6	74.45	9.9
Alb (g/L)	50.39	7.3	51.41	7.5	53.31	8.0

TP = totale proteïen

Alb = albumien

KvV = SA/GEM * 100

p < 0.05 betekenisvol, ANOVA, SAS-program

Waardes met dieselfde simbool verskil betekenisvol

4.10.5 KOOLHIDRAATMETABOLISME

Die gemiddelde (\pm SA) glukose en geglikosileerde hemoglobien (HbA1) vir groepe 6, 7 en 8 word in Tabel 4.3.4. weergegee.

TABEL 4.3.4 GEMIDDELDDES (SA) VIR PARAMETERS IN DIE CHO-METABOLISME VIR GROEP 6 (KvV Lp(a) = 0-33 %), GROEP 7 (KvV Lp(a) = 34-66 %) EN GROEP 8 (KvV Lp(a) = 67+ %), ONAFHANKLIK VAN GESLAG EN LIPIEDSTATUS.

PARAMETER	GROEP 6 n = 141		GROEP 7 n = 25		GROEP 8 n = 9	
	GEM	SA	GEM	SA	GEM	SA
Gik (mmol/L)	4.26	1.8	4.23	1.3	3.90	0.8
HbA1 (%)	7.91	2.1	7.28	1.5	6.45	1.3

Gik = glukose

HbA1 = geglikosileerde hemoglobien

KvV = SA/GEM * 100

p < 0.05 betekenisvol, ANOVA, SAS-program

Waardes met dieselfde simbool verskil betekenisvol

CHO = koolhidraat

Die laagste glukose en HbA1 is by die groep met die grootste variasie in Lp(a) opgemerk. Die grootste gemiddelde glukose en HbA1 is by die groep met die kleinste variasie in Lp(a) opgemerk. Hierdie verskille was egter nie betekenisvol nie.

4.10.6 HEMATOLOGIESE VERANDERLIKES

Tabel 4.3.5 is 'n samevatting van groepe 6, 7 en 8 se gemiddelde (\pm SA) vir hemoglobien en hematokrit. Groep 6 en groep 7 het 'n betekenisvolle verskil in hemoglobien vertoon. Geen besondere patroon kon hier geïdentifiseer word nie.

TABEL 4.3.5 GEMIDDELDDES (SA) VIR HEMATOLOGIESE PARAMETERS VIR GROEP 6 (KvV Lp(a) = 0-33 %), GROEP 7 (KvV Lp(a) = 34-66 %) EN GROEP 8 (KvV Lp(a) = 67+ %), ONAFHANKLIK VAN GESLAG EN LIPIEDSTATUS

PARAMETER	GROEP 6 n = 141		GROEP 7 n = 25		GROEP 8 n = 9	
	GEM	SA	GEM	SA	GEM	SA
Hb (mmol/L)	9.13 a	2.2	9.32 a	2.5	8.84	1.5
Hkt (%)	45.04	4.0	45.63	4.1	43.90	4.3

Hb = hemoglobien

Hkt = hematokrit

KvV = SA/GEM * 100

p < 0.05 betekenisvol, ANOVA, SAS-program

Waardes met dieselfde simbool verskil betekenisvol

4.10.7 ANTROPOMETRIESE VERANDERLIKES

'n Getabelleerde opsomming van die gemiddelde (\pm SA) lengte, massa (kg) en liggaamsmassa-indeks (LMI) (kg/m^2) vir groepe 6-8 word in Tabel 4.3.6 gegee. Geen betekenisvolle verskille of 'n beduidende patroon kon in hierdie parameters herken word nie.

TABEL 4.3.6 GEMIDDELDES (SA) VIR ANTROPOMETRIESE PARAMETERS VAN GROEP 6 (KvV Lp(a) = 0-33 %), GROEP 7 (KvV Lp(a) = 34-66 %) EN GROEP 8 (KvV Lp(a) = 67+ %), ONAFHANKLIK VAN GESLAG EN LIPIEDSTATUS

PARAMETER	GROEP 6 n = 141		GROEP 7 n = 25		GROEP 8 n = 9	
	GEM	SA	GEM	SA	GEM	SA
Lengte (m)	1.70	0.1	1.71	0.1	1.65	0.3
Massa (kg)	77.13	18.3	79.52	21.8	74.63	25.3
LMI (kg/m^2)	26.45	5.0	26.73	5.0	25.80	3.3

LMI = liggaamsmassa-indeks

KvV = $\text{SA}/\text{GEM} * 100$

$p < 0.05$ betekenisvol, ANOVA, SAS-program

Waardes met dieselfde simbool verskil betekenisvol

4.10.8 BLOEDDRUK

Groepe 6, 7 en 8 se gemiddelde (\pm SA) sistoliese en diastoliese bloeddruk (SBD en DBD) word in Tabel 4.3.7 weergegee.

TABEL 4.3.7 GEMIDDELDES (SA) VIR BLOEDDRUK VAN GROEP 6 (KvV Lp(a) = 0-33 %) GROEP 7 (KvV Lp(a) = 34-66 %) EN GROEP 8 (KvV Lp(a) = 67+ %), ONAFHANKLIK VAN GESLAG EN LIPIEDSTATUS

PARAMETER	GROEP 6 n = 141		GROEP 7 n = 25		GROEP 8 n = 9	
	GEM	SA	GEM	SA	GEM	SA
SBD (mm Hg)	122.44	15.2	121.57	11.9	118.95	16.2
DBD (mm Hg)	77.25	10.8	76.64	9.2	73.42	11.3

SBD = sistoliese bloeddruk

DBD = diastoliese bloeddruk

KvV = $\text{SA}/\text{GEM} * 100$

$p < 0.05$ betekenisvol, ANOVA, SAS-program

Waardes met dieselfde simbool verskil betekenisvol

Groep 6, wat die kleinste Lp(a)-variasie het, het die hoogste gemiddelde bloeddruk, met groep 8, wat die grootste variasie vertoon, die laagste bloeddruk. Al drie die groepe se bloeddruk was egter onder beheer, en die verskille was nie betekenisvol nie.

4.11 APO E-GENOTIPERING

Tabel 4.4 is 'n opsomming waarin die hoeveelheid proefpersone en die persentasie voorkoms van elke spesifieke apo E-genotipe in 108 kliniekpasiënte vervat is.

TABEL 4.4 GEMIDDELDES EN STANDAARDAFWYKINGS VAN LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a)) VIR SPESIFIEKE APO E-GENOTIPES

APO E-GENOTIPE	N	Lp(a)		% VOORKOMS *
		GEM	SA	
E2/E3	4	322.00	370.72	3.7
E2/E4	4	242.25	329.55	3.7
E3/E3	76	317.04	298.55	70.3
E3/E4	22	330.05	282.49	21.3
E4/E4	1	16.00	16.00	1.0
E2/E2	0	0	0	0

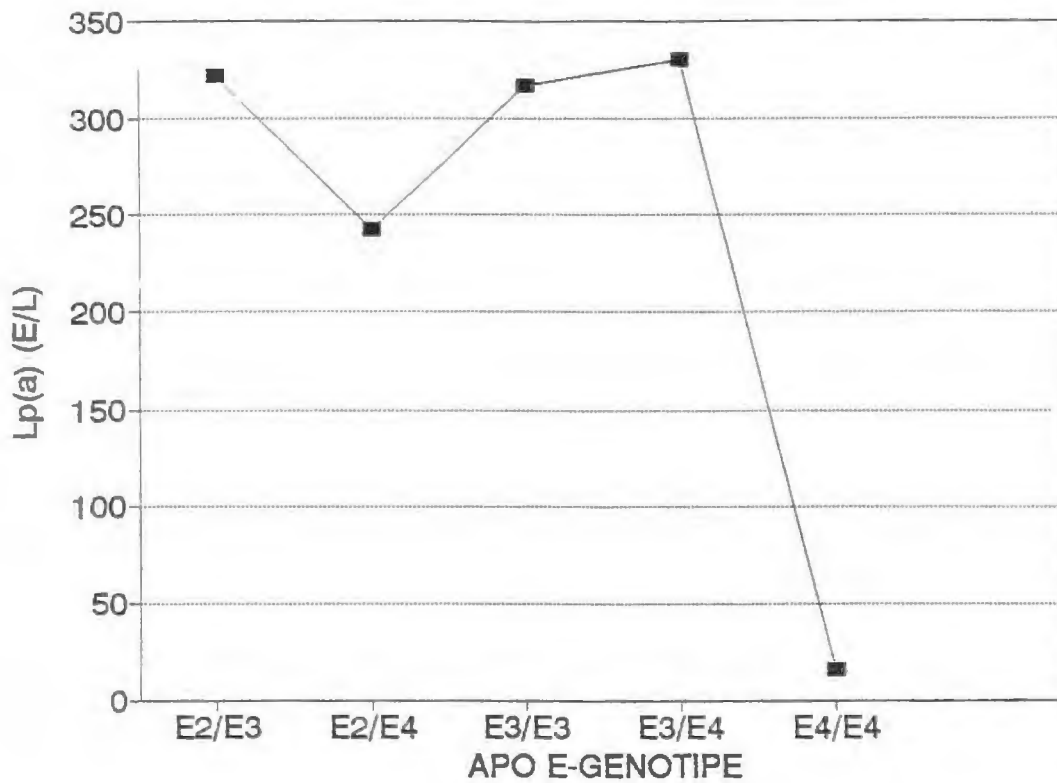
$p < 0.05$ betekenisvol

Anova, SAS-program

Waardes met dieselfde simbool verskil betekenisvol

* Persentasie voorkoms van spesifieke alleelkombinasie

Die gemiddelde (\pm SA) Lp(a) word ook vir elke genotiep voorsien. Slegs 108 proefpersone se apo E-genotiep is bepaal. Die E3/E3-alleelkombinasie het die hoogste persentasie voorkoms getoon, maar die hoogste konsentrasie Lp(a) is in die proefpersone met die genotiep E3/E4 opgemerk. Die laagste konsentrasie Lp(a) is by die proefpersoon met die E4/E4-genotiep opgemerk. Dit is egter belangrik om daarop te let dat die standaardafwyking van Lp(a) by elke genotiep weereens baie groot is, en dat die verskille nie betekenisvol was nie. Die verspreidingsdiagram (kyk Figuur 4.2.8) illustreer die konsentrasies Lp(a) wat bepaal is vir elke Apo E-genotiep.



FIGUUR 4.2.8 Die gemiddelde lipoproteïen(a) (Lp(a)) vir spesifieke apo E-genotipes
 x-as: Apo E-genotipe
 y-as: Lp(a) (E/L)
 1 E = 0.7 mg Lp(a)

4.12 KORRELASIES

4.12.1 BETEKENISVOLLE KORRELASIES VAN LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))

Die betekenisvolle korrelasies wat vir Lp(a) met ander parameters opgemerk is, is in Tabel 4.5 opgesom. Geen betekenisvolle korrelasies is vir Lp(a) met enige parameter in die FH(v)- of FH(b)-groep waargeneem nie. Die korrelasies tussen Lp(a) en LDL-c wat by die Kontrole- en DM-groepe waargeneem is, het dus nie by die FH(v)- en FH(b)-groepe voorgekom nie. Dit beteken dat die verhoging in LDL-c in die FH-pasiënte nie met 'n gelyktydige verhoging in Lp(a) gepaard gegaan het nie. Hierdie resultate ondersteun die waarneming in Tabel 4.2.1 wat aantoon dat daar nie betekenisvolle verskille in gemiddelde Lp(a) tussen groepe voorgekom het nie.

TABEL 4.5 BETEKENISVOLLE KORRELASIES VIR LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a)) IN AL VYF DIE GROEPE, ONAFHANKLIK VAN GESLAG

VERANDERLIKES	KONTROLE		HIPERLIPS		DM	
	r	p	r	p	r	p
Lp(a) * LDL	0.31603	0.0077			0.31936	0.0013
Lp(a) * glukose			0.18072	0.0064		
Lp(a) * fibrinogeen			0.18651	0.0048		
Lp(a) * TC			0.17785	0.0066		
Lp(a) * ouderdom			0.19269	0.0032		
Lp(a) * apo B					0.35003	0.0004

$p < 0.01$ betekenisvol, Pearson korrelasie-koëffisiënte

Lp(a) = Lipoproteïen(a)

LDL = lae digtheidslipoproteïen

TC = Totale cholesterol

apo B = apolipoproteïen B

'n Sterk korrelasie is tussen Lp(a) en apo B in die DM-groep waargeneem ($r=0.35003$; $p=0.0004$). 'n Korrelasie van Lp(a) met fibrinogeen is ook in die Hiperlip-groep geïdentifiseer ($r=0.18651$; $p=0.0048$).

'n Betekenisvolle korrelasie is opgemerk tussen Lp(a) en ouderdom ($r=0.19269$ en $p=0.0032$) in die Hiperlip-groep. Hierdie resultate is in teenstelling met gerapporteerde resultate (Albers *et al.*, 1974; Ghiselli *et al.*, 1992; Murai *et al.*, 1986; Sandkamp *et al.*, 1990; Seed *et al.*, 1990). Schriewer *et al.* (1984) spesifiseer dat geen korrelasie met ouderdom in mans opgemerk is nie, maar wel met vrouens bo ongeveer 40-50 jarige ouderdom, wat ooreenstem met die aanvang van menopause. Mbewu *et al.* (1991) rapporteer dat geen korrelasie tussen Lp(a) en ouderdom in FH-pasiënte gevind is nie.

Tabel 4.6 is 'n getabelleerde samevatting van korrelasies van Lp(a) met ander parameters in groep 6 (KvV Lp(a) 0-33 %), groep 7 (KvV Lp(a) 34-66 %) en groep 8 (KvV Lp(a) 67+ %). Die korrelasies in groep 7 en groep 8 moet met omsigtigheid geïnterpreteer word, omdat hierdie groepe klein is.

TABEL 4.6 BETEKENISVOLLE KORRELASIES VIR LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a)) IN GROEP 6 (KvV Lp(a) 0-33 %), GROEP 7 (KvV Lp(a) = 34-66 %) EN GROEP 8 (KvV Lp(a) = 67+ %), ONAFHANKLIK VAN GESLAG EN LIPIEDSTATUS

PARAMETERS	GROEP 6 n = 141		GROEP 7 n = 25		GROEP 8 n = 9	
	r	p	r	p	r	p
Lp(a) * TC	0.12372	0.0039	0.30932	0.0129		
Lp(a) * LDL	0.14347	0.0008			0.52942	0.0198
Lp(a) * % HDL	-0.08884	0.0407				
Lp(a) * apo B	0.12882	0.0027			0.46546	0.0446
Lp(a) * PAI-akt			-0.50356	0.0279		
Lp(a) * pakkiejare			0.86078	0.0129		
Lp(a) * glk			-0.34475	0.0061		
Lp(a) * HbA1			-0.40542	0.0494		
Lp(a) * TG			-0.30184	0.0154		
Lp(a) * LMI			-0.25140	0.0469		
Lp(a) * geslag			0.35814	0.0037		
Lp(a) * tPA-Ag					0.95602	0.0001
Lp(a) * Oud					0.48115	0.0370

p < 0.01 betekenisvol, Pearson korrelasie-koëffisiënt

Lp(a) = lipoproteïen(a)

TC = totale cholesterol

apo B = apolipoproteïen B

PAI-akt = plasminogeenaktiveerderinhibeerder-aktiwiteit

glk = glukose

HbA1 = geglikosileerde hemoglobien

TG = trigliseriede

LMI = liggaamsmassa-indeks

tPA-Ag = weefselplasminogeenaktiveerder-antigeen

Oud = ouderdom

Lp(a) toon in beide groep 6 en groep 7 'n positiewe korrelasie met TC. 'n Positiewe korrelasie is ook tussen Lp(a) en LDL-c in groep 6 en groep 8 opgemerk. Betekenisvolle korrelasies van Lp(a) met tPA-Ag ($r=0.95602$ en $p=0.0001$) en ouderdom ($r=0.48115$ en $p=0.0370$) is in groep 8 waargeneem. Hierdie hoë korrelasies is moontlik toe te skryf aan die klein getalle in hierdie twee groepe.

In kontras met resultate van die onderhawige studie wat 'n korrelasie tussen Lp(a) en pakkiejare getoon het, rapporteer Schriewer *et al.* (1984) geen korrelasie vir Lp(a) met sigaretverbruik nie. Alhoewel 'n negatiewe korrelasie met LMI in groep 7 waargeneem is,

stem dit ook nie ooreen met resultate soos gerapporteer in die literatuur nie (Ghiselli *et al.*, 1992; Haffner *et al.*, 1992). Heinrich *et al.* (1991) rapporteer verskille in korrelasies tussen Lp(a) en LMI by die verskillende geslagte.

'n Betekenisvolle negatiewe korrelasie vir Lp(a) en HbA1 is in groep 7 opgemerk. Resultate deur Yamasaki *et al.* (1992) voer aan dat 'n swak, betekenisvolle verwantskap tussen Lp(a) en HbA1 in diabetiese kinders opgemerk is. Levitsky *et al.* (1991) rapporteer 'n korrelasie tussen Lp(a) en HbA1 in blanke diabetiese kinders. Maser *et al.* (1993) het ook 'n korrelasie tussen Lp(a) en HbA1 in IDDM-pasiënte opgemerk. Levitsky *et al.* (1991) stel dit dat Lp(a) met verbeterde glukemiese beheer in sommige bevolkings korreleer. Haffner *et al.* (1991) rapporteer dat Lp(a) met verbeterde glukemiese beheer verlaag. Daar was egter nie betekenisvolle korrelasies tussen HbA1 en Lp(a) in die diabetiese groepe (Tabel 4.5) óf in die totale kliniepopulasie nie (Tabel 4.7).

Die betekenisvolle korrelasies wat in die totale kliniepopulasie opgemerk is (Tabel 4.7), was Lp(a) met onderskeidelik TC, LDL en apo B, en het in die vrouens en die mans en vrouens saam voorgekom. Die moontlikheid bestaan dus dat hierdie korrelasies hoofsaaklik toegeskryf kan word aan die korrelasies wat by die vrouens opgemerk is.

TABEL 4.7 BETEKENISVOLLE KORRELASIES VIR DIE TOTALE KLINIEK, MANS EN VROUENS, ONAFHANKLIK VAN LIPIEDSTATUS

VERANDERLIKE	TOTALE KLINIEK		MANS		VROUENS	
	r	p	r	p	r	p
Lp(a) * TC	0.14767	0.0002			0.20625	0.0004
Lp(a) * LDL	0.16366	0.0001			0.20745	0.0004
Lp(a) * Apo B	0.14631	0.0002			0.15726	0.0071

$p < 0.01$ betekenisvol, Pearson korrelasie-koëffisiënte

Lp(a) = Lipoproteïen(a)

TC = Totale cholesterol

LDL = lae digtheidslipoproteïen

Apo B = apolipoproteïen B

4.12.2 BETEKENISVOLLE KORRELASIES VAN FIBRINOGEEN

Betekenisvolle korrelasies tussen fibrinogeen en ander parameters in al vyf die proefgroepe, onafhanklik van geslag, is in Tabel 4.8 opgesom. 'n Betekenisvolle korrelasie is tussen fibrinogeen en Lp(a) in die Hiperlip-groep opgemerk ($r=0.18651$ en $p=0.0048$). Apo B en fibrinogeen se korrelasie in die Kontrole-, Hiperlip- en DM-groepe, het nie in die FH-pasiënte voorgekom nie. 'n Betekenisvolle korrelasie is in die Hiperlip-groep tussen fibrinogeen en TP waargeneem, waar $r=0.19905$ en $p=0.002$ was.

TABEL 4.8 BETEKENISVOLLE KORRELASIES VIR FIBRINOGEEN IN AL VYF GROEPE, ONAFHANKLIK VAN GESLAG.

VERANDERLIKE	KONTROLE		HIPERLIPS		FH (BEVESTIG)		FH (VERMOED)		DM	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Fibrinogeen * SBD	0.46601	0.0002								
Fibrinogeen * DBD	0.44779	0.0003								
Fibrinogeen * TC	0.44199	0.0003	0.31495	0.0001					0.28889	0.0029
Fibrinogeen * Lp(a)			0.18651	0.0048						
Fibrinogeen * LDL	0.47517	0.0001	0.24190	0.0001					0.31482	0.0012
Fibrinogeen * TG	0.35594	0.0042	0.18837	0.0079					0.29312	0.0025
Fibrinogeen * apo B	0.49402	0.0001	0.24135	0.0001					0.43365	0.0001
Fibrinogeen * Oud	0.35837	0.0023	0.18947	0.0020			0.19430	0.0098		
Fibrinogeen * LMI			0.22881	0.0002	0.36230	0.0008				
Fibrinogeen * TP			0.19905	0.0020						

$p < 0.01$ betekenisvol, Pearson korrelasie-koëffisiënte

SBD = Sistoliese bloeddruk

DBD = Diastoliese bloeddruk

TC = Totale cholesterol

Lp(a) = Lipoproteïen(a)

TG = Trigliesiede

apo B = Apolipoproteïen B

Oud = Ouderdom

LMI = Liggaamsmassa-indeks

TP = Totale proteïen

4.12.3 BETEKENISVOLLE KORRELASIES VIR KORONÊRE RISIKOFAKTORE

Tabel 4.9 illustreer die klomping van koronêre hartvatsiekte (KHS)-risikofaktore vir al vyf die groepe, onafhanklik van geslag. Betekenisvolle korrelasies wat in al vyf die proefgroepe opgemerk is, is SBD en DBD met LMI, LDL-c met TG en ouderdom met LMI. Die verwagte hoë korrelasies tussen SBD en DBD en TC met LDL-c het voorgekom. Die klomping van risikofaktore vir KHS is in verskeie epidemiologiese studies (Assmann, 1993; Meade *et al.*, 1986) waargeneem.

TABEL 4.9 BETEKENISVOLLE KORRELASIES VIR KORONÊRE HARTVATSIEKTE (KHS) -RISIKOFAKTORE IN AL VYF DIE GROEPE, ONAFHANKLIK VAN GESLAG.

VERANDERLIKE	KONTROLE		HIPERLIPS		FH (BEVESTIG)		FH (VERMOED)		DM	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
SBD * DBD	0.89445	0.0001	0.85023	0.0001	0.86116	0.0001	0.81349	0.0001	0.80936	0.0001
SBD * TC	0.41460	0.0010	0.28362	0.0001						
SBD * LDL	0.41689	0.0009	0.34286	0.0001						
SBD * Oud	0.51615	0.0001	0.26358	0.0001			0.56970	0.0001		
SBD * LMI	0.49864	0.0001	0.45810	0.0001	0.56964	0.0001	0.47566	0.0001	0.34011	0.0004
SBD * TG			0.24526	0.0002					0.40314	0.0001
SBD * TP			0.29032	0.0001						
DBD * TC	0.34143	0.0076	0.24939	0.0002					0.30549	0.0020
DBD * LDL	0.37512	0.0031	0.27658	0.0001					0.28414	0.0044
DBD * Oud	0.46890	0.0001	0.25586	0.0001			0.49613	0.0001		
DBD * LMI	0.48372	0.0001	0.41359	0.0001	0.58691	0.0001	0.54590	0.0001	0.37656	0.0001
DBD * TG			0.29003	0.0001			0.22550	0.0041	0.44102	0.0001
DBD * TP			0.29182	0.0001						
TC * LDL	0.92519	0.0001	0.88891	0.0001	0.99473	0.0001	0.93885	0.0001	0.93338	0.0001
TC * Oud	0.56246	0.0001	0.43600	0.0001						
TC * pakkiejaare			0.52470	0.0014						
TC * TG			0.42846	0.0001	0.64505	0.0001	0.53150	0.0001	0.65797	0.0001
TC * HDL							0.21901	0.0046		
TC * LMI			0.26133	0.0001						
TC * Hkt			0.25762	0.0001						
LDL * TG	0.31367	0.0077	0.45675	0.0001	0.65067	0.0001	0.46812	0.0001	0.67649	0.0001
LDL * Oud	0.49643	0.0001	0.36672	0.0001						
LDL * LMI	0.40024	0.0005	0.32254	0.0001						
LDL * Hkt			0.32747	0.0001						
HDL * TG	-0.41920	0.0003	-0.17953	0.0042			0.20729	0.0076		
HDL * LMI	-0.52255	0.0001								
HDL * TP							0.43839	0.0001		
Oud * apo B	0.36290	0.0019	0.33418	0.0001						
Oud * LMI	0.48333	0.0001	0.19990	0.0012	0.27590	0.0097	0.50636	0.0001	0.33088	0.0005
Oud * pakkiejaare			0.45066	0.0066						
Oud * TG			0.28560	0.0001						
TG * LMI	0.46304	0.0001	0.37231	0.0001			0.37928	0.0001		
TG * pakkiejaare			0.70921	0.0001						
TG * TP			0.19061	0.0034			0.22653	0.0043		
TG * apo B			0.44190	0.0001	0.81186	0.0001			0.54613	0.0001
TP * LMI			0.23425	0.0003			0.24214	0.0018		
Pakkiejaare * glk					0.95897	0.0025				
LMI * Hkt			0.18130	0.0037			0.33712	0.0001		

p < 0.01 betekenisvol, Pearson korrelasie-koëffisiënte

SBD = Sistoliese bloeddruk

DBD = Diastoliese bloeddruk

TC = Totale cholesterol

LDL = Lae digtheidalipoproteïen

Oud = Ouderdom

apo B = Apolipoproteïen B

LMI = Liggaamsmassa-indeks

TG = Triglisieriede

TP = Totale proteïen

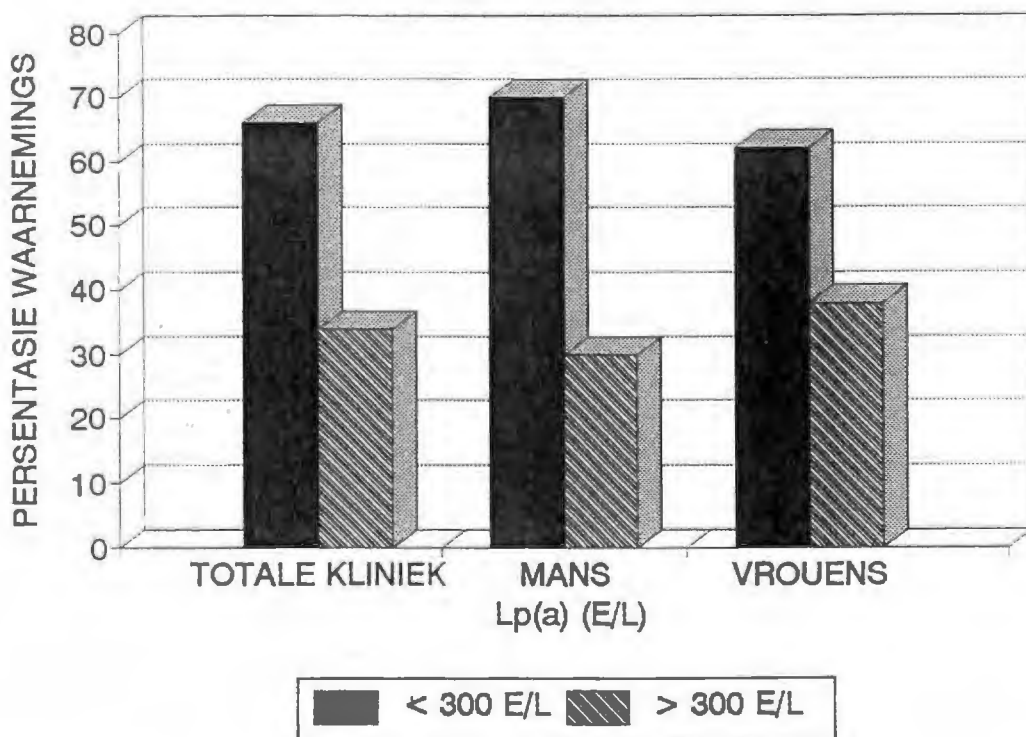
Hkt = Hematokrit

Glk = Glukose

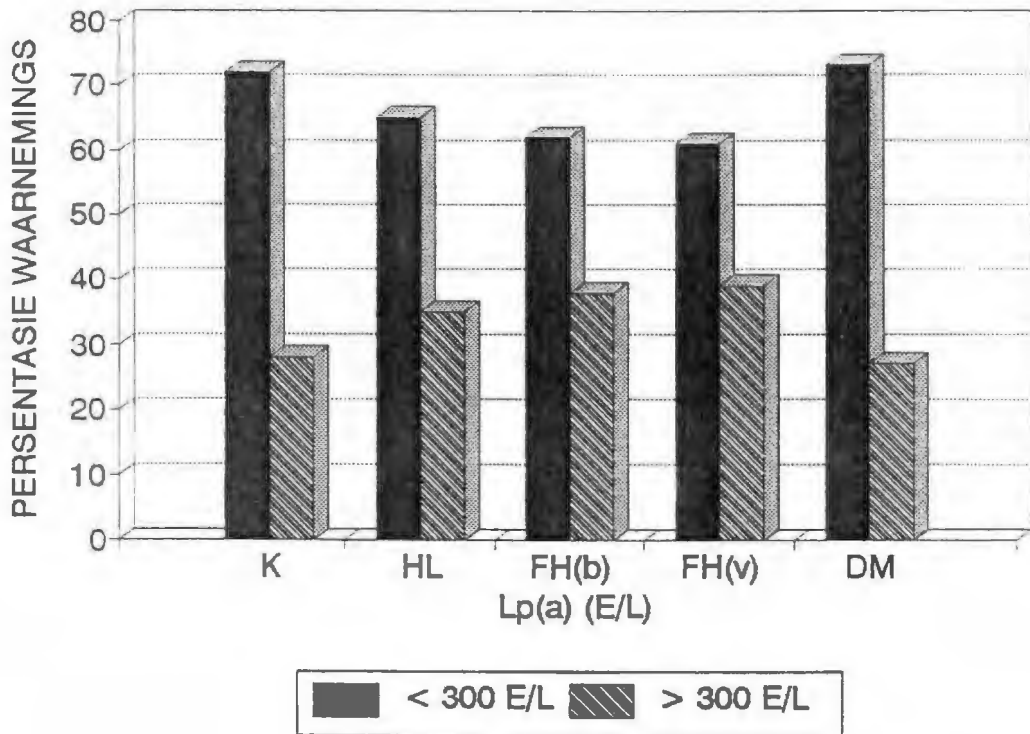
4.13 LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))-VERSPREIDINGSPATRONE

Figuur 4.2.9a gee die verspreiding vir Lp(a) in die totale kliniepopulasie en vir die mans en dames, onafhanklik van lipiedstatus. Figuur 4.2.9b is die verspreidingspatroon van die vyf proefgroepe in die kliniek, onafhanklik van geslag. Die reikwydte van die totale populasie en ook in elke groep, is vanaf 16-840 E/L, waar 1 E gelyk aan 0.7 mg Lp(a) is. Figuur 4.2.9c is 'n grafiese voorstelling van die verspreiding van die mans in die vyf proefgroepe in die kliniek. Die verspreiding van die totale aantal vrouens in die kliniek word in Figuur 4.2.9d voorgestel. Die verspreidings is telkens so aangetoon dat die hoeveelheid waarnemings groter of gelyk aan, en kleiner as 300 E/L, duidelik na vore kom.

Figuur 4.2.10a is 'n grafiese voorstelling van die verspreiding van Lp(a) vir die totale kliniepopulasie, onafhanklik van geslag en lipiedstatus. Figuur 4.2.10b tot Figuur 4.2.10f is die verspreidings van die Kontrolegroep, Hiperlip-groep, FH(b)-groep, FH(v)- en DM-groep onderskeidelik. Hierdie voorstelling is onafhanklik van geslag.



FIGUUR 4.2.9a 'n Grafiese voorstelling van die verspreiding van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L vir die totale kliniek, alle mans en alle vrouens. Konsentrasies kleiner en groter of gelyk aan 300 E/L word voorgestel.
x-as: Lp(a) (E/L)
y-as: persentasie waarnemings
1 E/L = 0.7 mg Lp(a)



FIGUUR 4.2.9b 'n Grafiese voorstelling van die verspreiding van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L vir die vyf proefgroepe, onafhanklik van geslag. Konsentrasies kleiner en groter of gelyk aan 300 E/L word voorgestel.

x-as: Lp(a) (E/L)

y-as: persentasie waarnemings

1 E/L = 0.7 mg Lp(a)

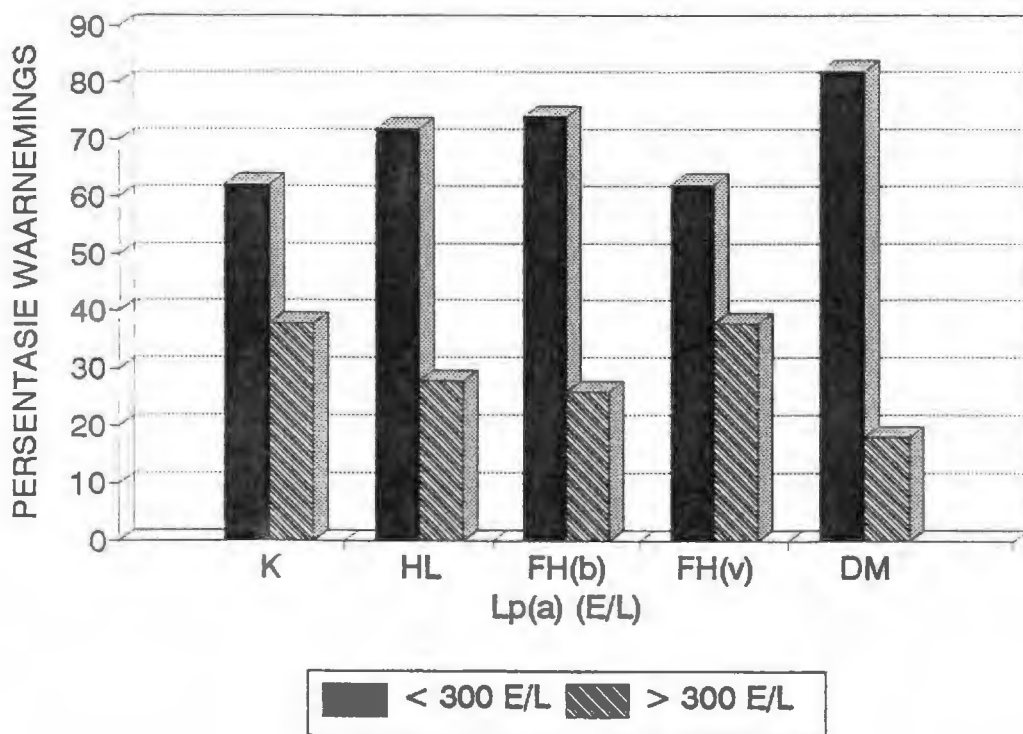
K = Kontrolegroep

HL = Hiperlipidemiese groep

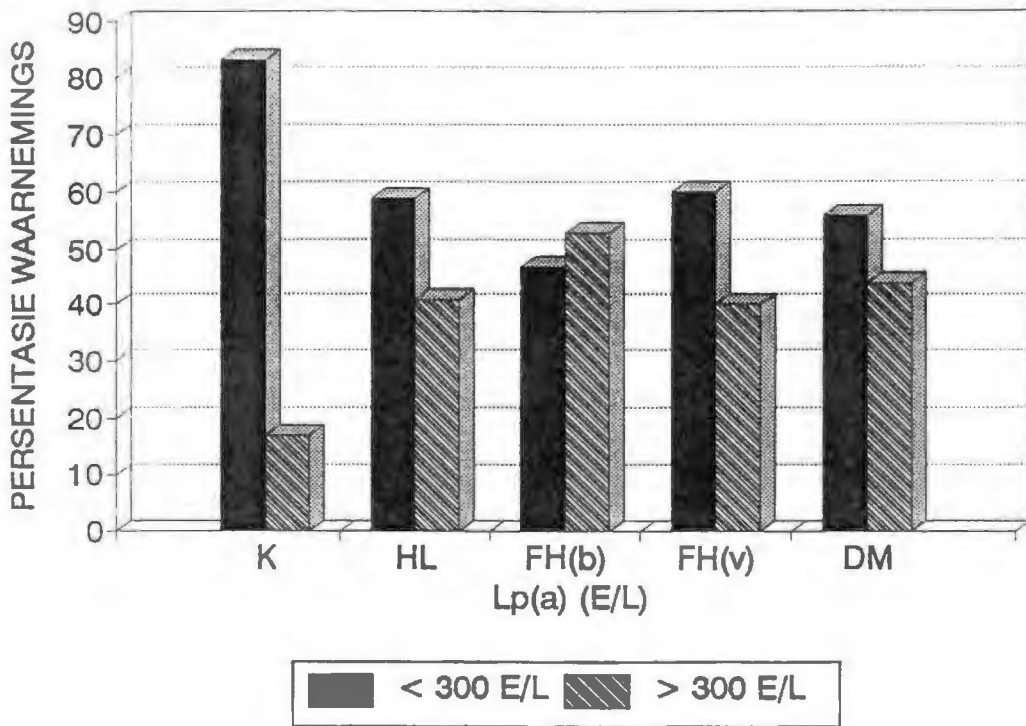
FH(b) = bevestigde familieel hipercholesterolemiese-groep

FH(v) = vermoedelike familieel hipercholesterolemiese-groep

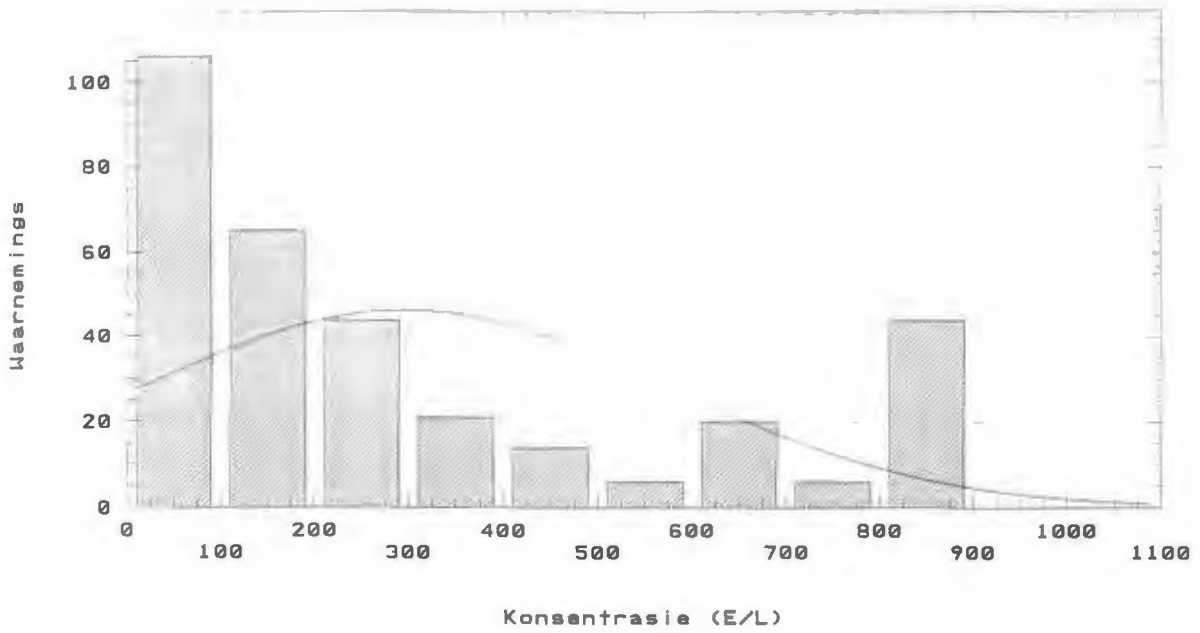
DM = Diabetes mellitus-groep



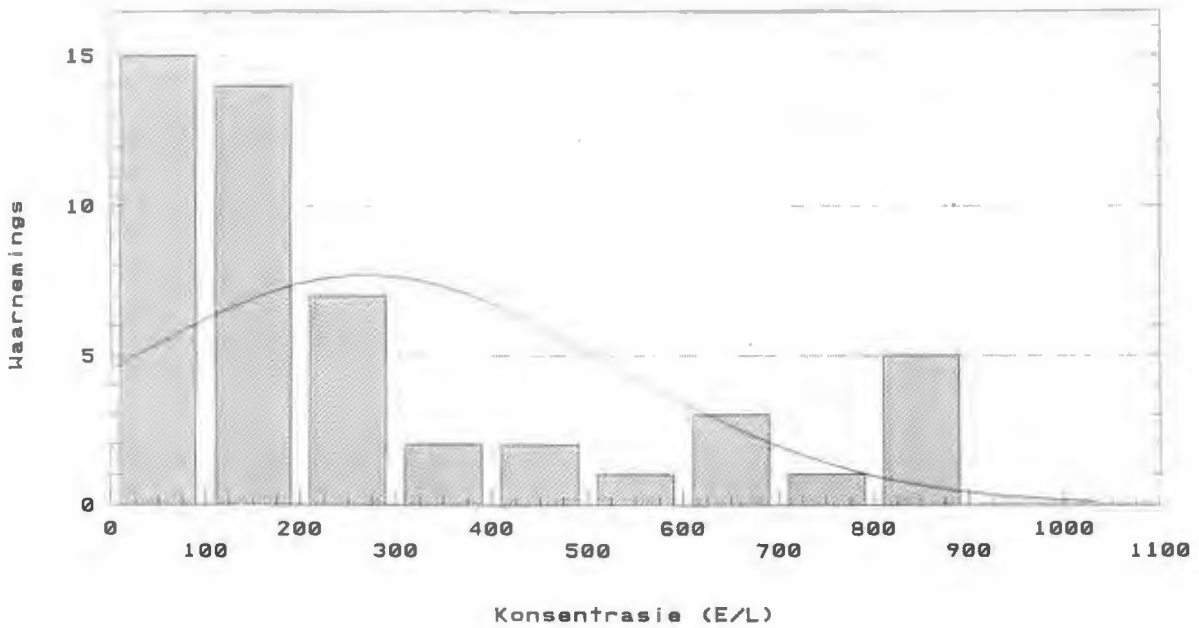
FIGUUR 4.2.9c 'n Grafiese voorstelling van die verspreiding van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L vir alle mans in die kliniek. Konsentrasies kleiner en groter of gelyk aan 300 E/L word voorgestel.
 x-as: Lp(a) (E/L)
 y-as: persentasie waarnemings
 1 E/L = 0.7 mg Lp(a)
 K = Kontrolegroep
 HL = Hiperlipidemiese groep
 FH(b) = bevestigde familieel hipercholesterolemiese-groep
 FH(v) = vermoedelike familieel hipercholesterolemiese-groep
 DM = Diabetes mellitus-groep



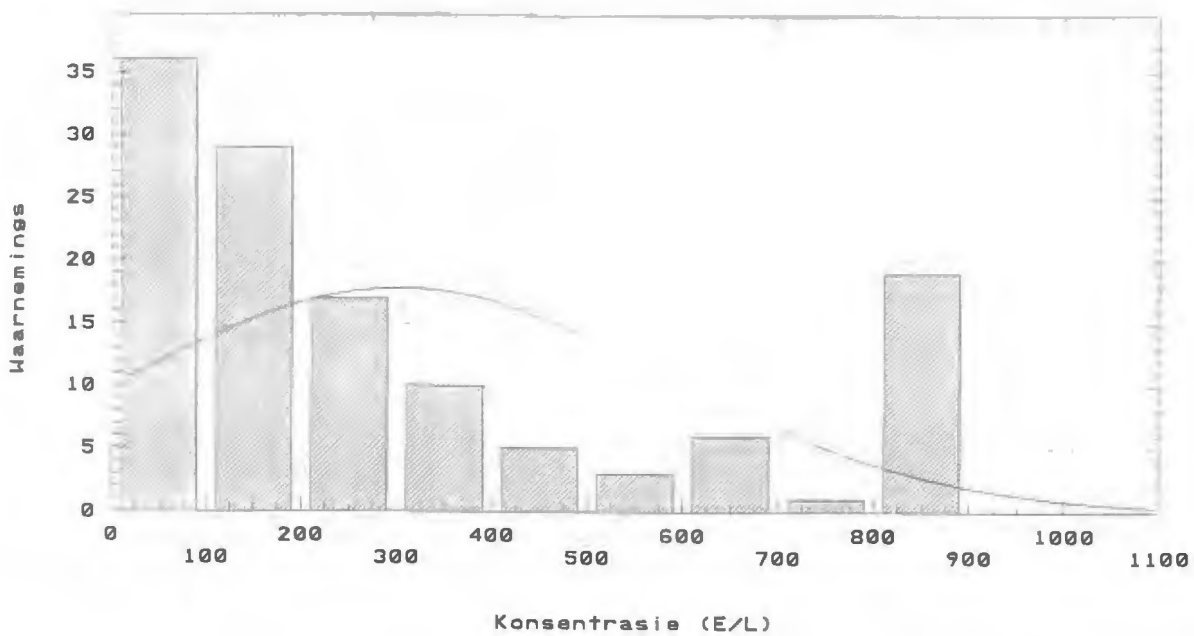
FIGUUR 4.2.9d 'n Grafiese voortstelling van die verspreiding van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L vir alle vrouens. Konsentrasies kleiner as en groter of gelyk aan 300 E/L word voorgestel.
 x-as: Lp(a) (E/L)
 y-as: persentasie waarnemings
 1 E/L = 0.7 mg Lp(a)
 K = Kontrolegroep
 HL = Hiperlipidemiese groep
 FH(b) = bevestigde familieel hipercholesterolemiese-groep
 FH(v) = vermoedelike familieel hipercholesterolemiese-groep
 DM = Diabetes mellitus-groep



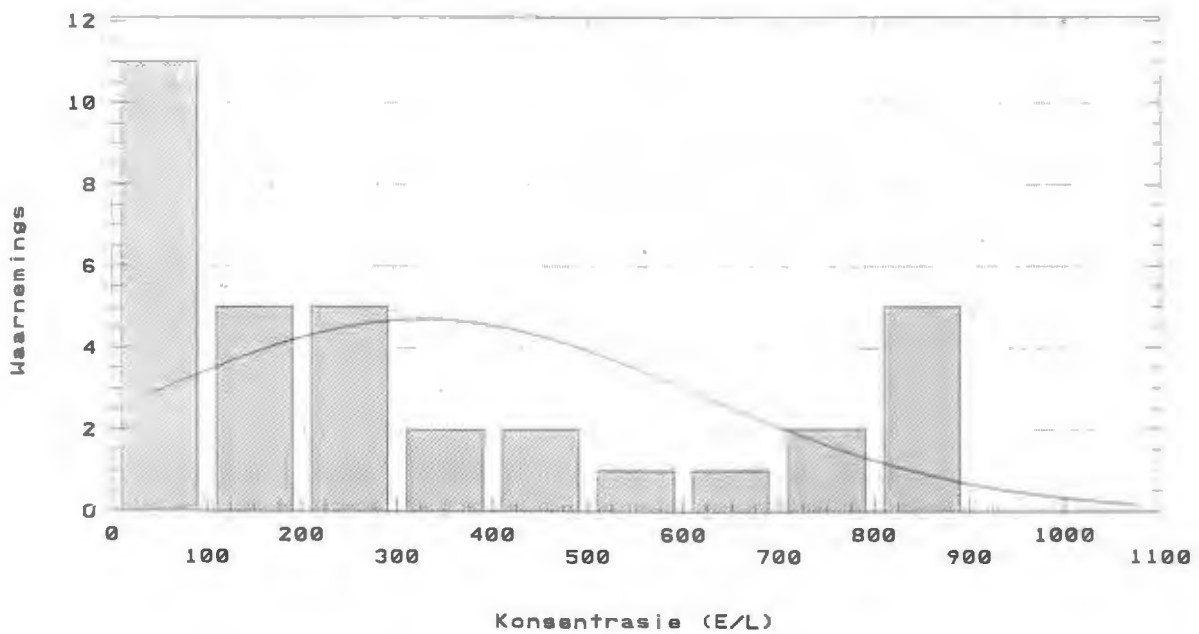
FIGUUR 4.2.10a 'n Grafiese voorstelling van die verspreiding van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L vir die totale kliniepopulasie, onafhanklik van geslag en lipiedstatus.
 x-as: Lp(a) (E/L)
 y-as: hoeveelheid waarnemings
 1 E = 0.7 mg Lp(a)



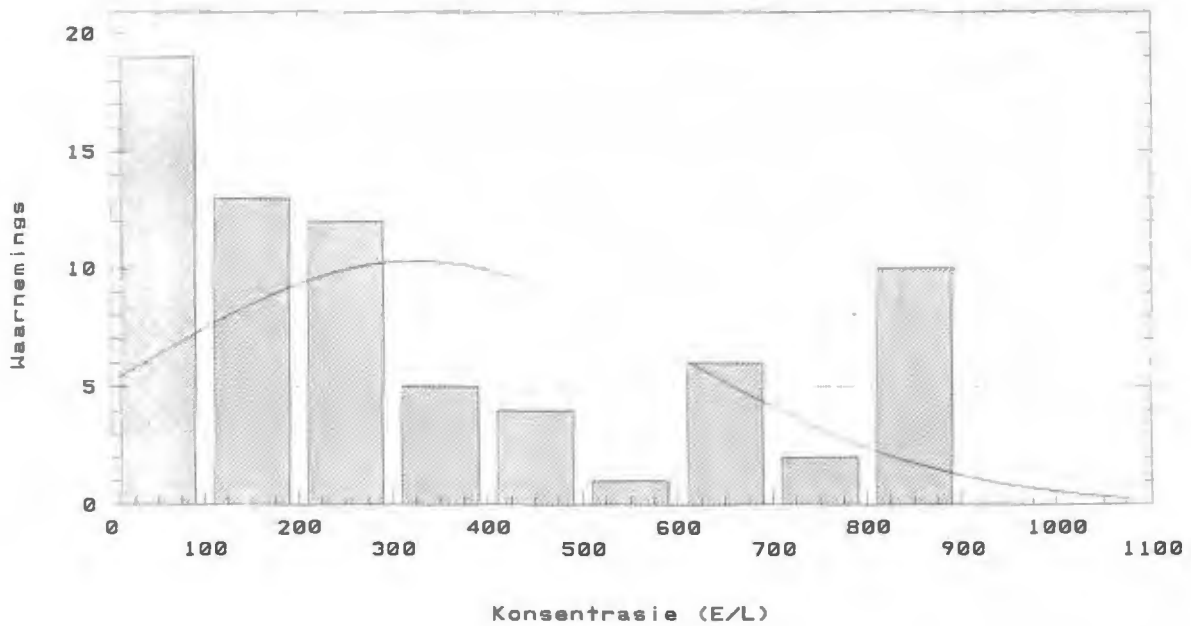
FIGUUR 4.2.10b 'n Grafiese voorstelling van die verspreiding van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L vir die kontrolegroep, onafhanklik van geslag.
 x-as: Lp(a) (E/L)
 y-as: hoeveelheid waarnemings
 1 E = 0.7 mg Lp(a)



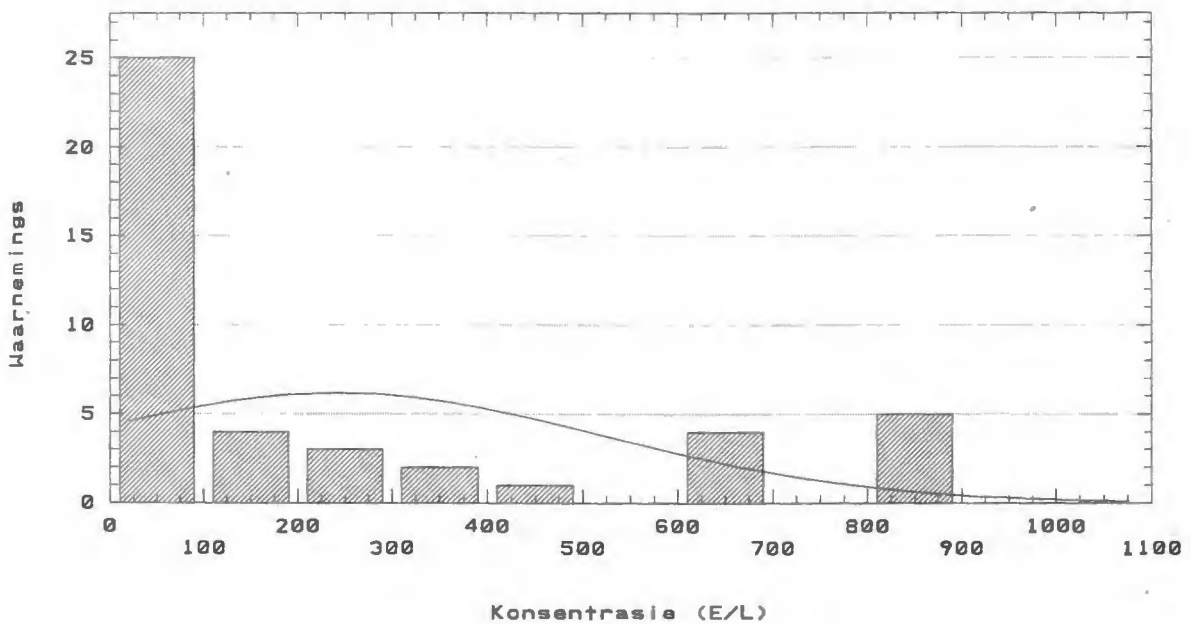
FIGUUR 4.2.10c 'n Grafiese voorstelling van die verspreiding van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L in die Hiperlipidemiese groep, onafhanklik van geslag.
 x-as: Lp(a) (E/L)
 y-as: hoeveelheid waarnemings
 1 E/L = 0.7 mg Lp(a)



FIGUUR 4.2.10d 'n Grafiese voorstelling van die verspreiding van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L vir die bevestigde familieel hipercholesterolemiese-groep, onafhanklik van geslag.
 x-as: Lp(a) (E/L)
 y-as: hoeveelheid waarnemings
 1 E/L = 0.7 mg Lp(a)



FIGUUR 4.2.10e 'n Grafiese voorstelling van die verspreiding van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L van die vermoedelik familieel hipercholesterolemiese-groep, onafhanklik van geslag.
 x-as: Lp(a) (E/L)
 y-as: hoeveelheid waarnemings
 1 E/L = 0.7 mg Lp(a)



FIGUUR 4.2.10f 'n Grafiese voorstelling van die verspreiding van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L van die diabetes mellitus-groep, onafhanklik van geslag.
 x-as: Lp(a) (E/L)
 y-as: hoeveelheid waarnemings
 1 E/L = 0.7 mg Lp(a)

Die waargenome "nie-normale" verspreidings in hierdie Afrikaners, skeef na links, kom ooreen met resultate in blanke bevolkings van verskeie outeurs (Armstrong *et al.*, 1986; Dahlen *et al.*, 1986; Gaubatz *et al.*, 1990; Jiao *et al.*, 1992; Sorrentino *et al.*, 1992; Walton *et al.*, 1974; Wiklund *et al.*, 1990). Rader & Brewer (1992) en Guyton *et al.* (1985) rapporteer 'n groter frekwensie waarnemings by laer konsentrasies. Volgens Grinstead (1990) het 45-50 % blankes 'n Lp(a)-konsentrasie laer as 30 mg/dL, en slegs 15-20 % blankes het vlakke groter as 30 mg/dL. In die kliniekkpopulasie het ongeveer 65 % van die proefpersone vlakke onder 300 E/L gehad.

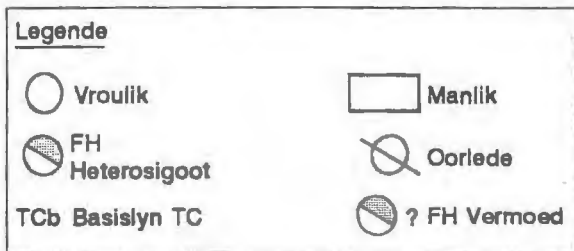
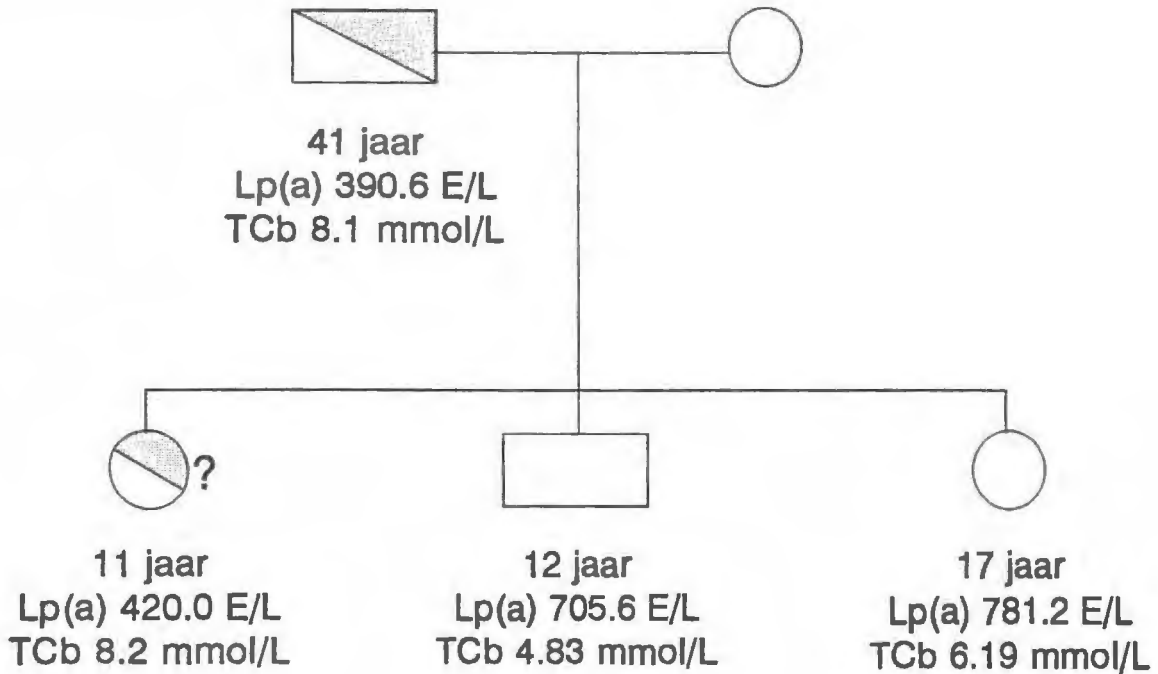
Geen geslagsverskille in Lp(a)-verspreidings is waargeneem nie, wat ooreenstem met resultate van Albers *et al.* (1974), Mbewu & Durrington (1990), Seidel *et al.* (1991), Soma *et al.* (1991), Wiklund *et al.* (1990). Schriewer *et al.* (1984) rapporteer ook dat beide geslagte 'n skewe verspreiding vir Lp(a) vertoon het.

4.14 LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))-KONSENTRASIES VAN BLANK AFRIKAANSSPREKENDE FAMILIËLE HIPERCHOLESTEROLEMIESE GESINNE IN POTCHEFSTROOM

Figuur 4.2.11 tot Figuur 4.2.16 illustreer die uitleg van ses familieel hipercholesterolemiese (FH)-gesinne, met spesifieke klem op die Lp(a)-konsentrasies wat in elke proefpersoon met basislyn waargeneem is. Met hierdie diagramme word daar gepoog om die vraag of alle FH-pasiënte verhoogde Lp(a) vertoon te beantwoord. Lp(a)-vlakke van FH en nie-FH van broers en susters word vergelyk.

Gesin A het vyf gesinslede, waarvan die vader en een kind FH is. Die vader is 'n 41-jarige heterosigoot, met 'n basislyn Lp(a) van 390.6 E/L. 'n Interessante waarneming in hierdie gesin is dat die FH-kind 'n Lp(a) van 420 E/L vertoon, terwyl die ongeaffekteerde kinders verhoogde Lp(a)-konsentrasies van 705.6 E/L en 781.2 E/L vertoon. Die moontlikheid bestaan dus dat die moeder, waarvan geen inligting bekend is nie, 'n hoër Lp(a) het, en 'n fenotiep vertoon wat met 'n hoë Lp(a)-konsentrasie geassosieer word. Dit sal dan verklaar waarom die ander twee gesinslede verhoogde Lp(a) het. Dié resultate illustreer dat FH nie noodwendig met 'n verhoogde Lp(a) gepaard gaan nie.

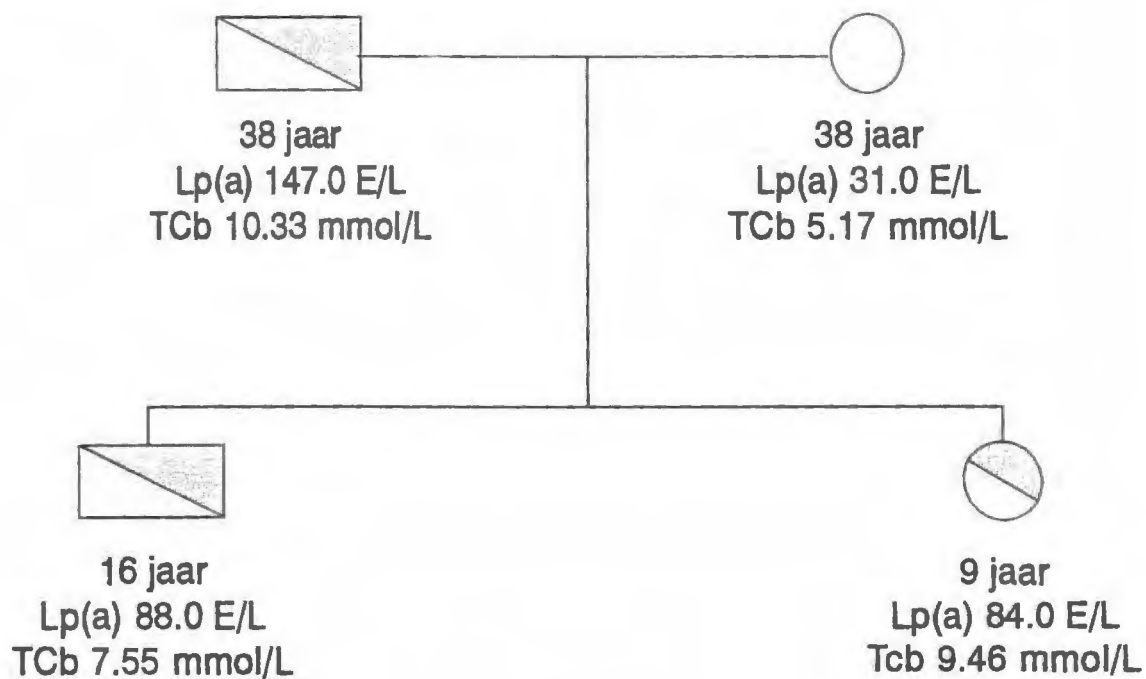
Gesin A



FIGUUR 4.2.11 'n Skematiese voorstelling van 'n gesin met familieel hipercholesterolemiese lede. Die vader is 'n bevestigde heterosigoot. Drie kinders is uit hierdie huwelik gebore, waarvan een kind vermoedelik die mutasie oorgeërf het.

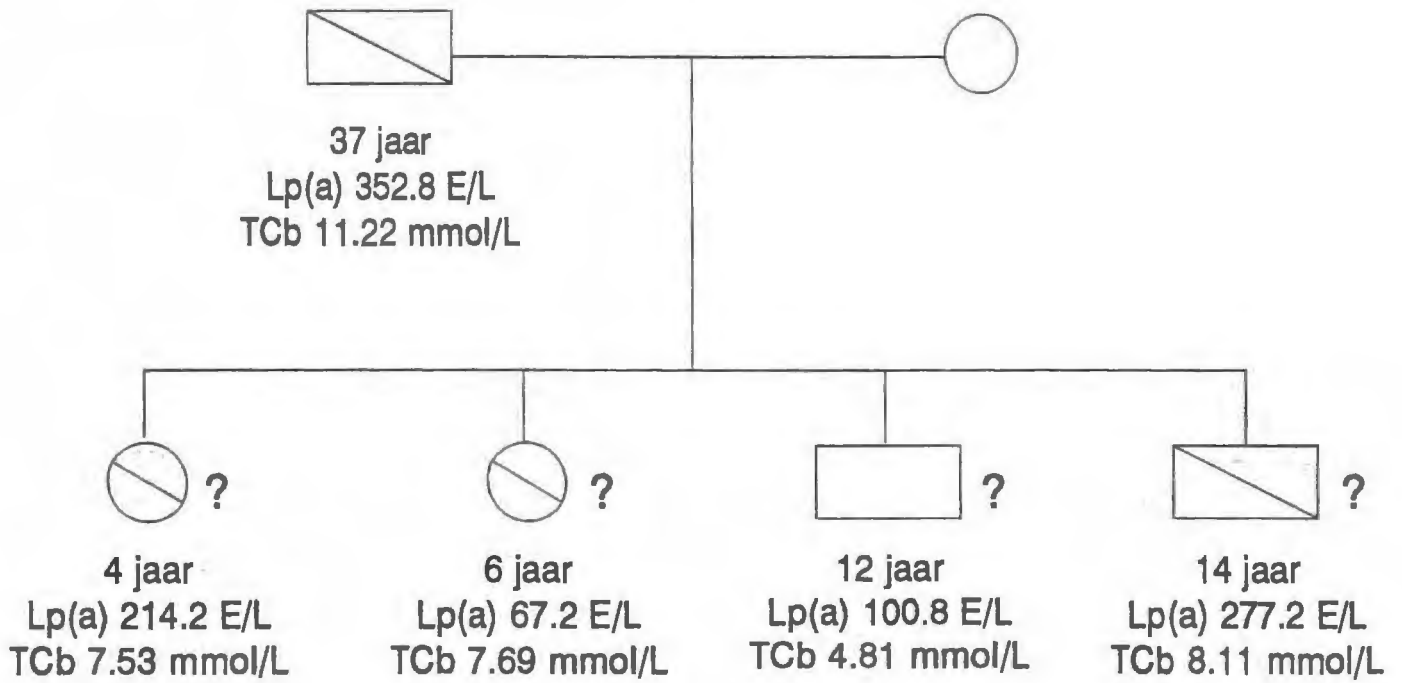
Gesin B het drie heterosigotiese FH-lede. Al drie hierdie proefpersone vertoon 'n lae Lp(a), wat ook aantoon dat FH-pasiënte nie noodwendig 'n verhoogde Lp(a) sal vertoon nie. Dieselfde waarneming kan gemaak word uit die inligting bekend betreffende gesin C. Hierdie egpaar het vier kinders, waarvan drie vermoedelik heterosigotiese FH is. By al hierdie kinders is die Lp(a)-konsentrasie egter ook nog onder die afsnypunt van 300 mg/dL (Morris, 1990; Sattler *et al.*, 1991; Scanu & Fless, 1990; Scanu *et al.*, 1991). Een van die aangetaste kinders het 'n aansienlik laer waarde vir Lp(a) (67.2 E/L) as die onaangetaste kind gehad (100.8 E/L). 'n Soortgelyke bevinding kan uit gesin D se data gemaak word.

Gesin B



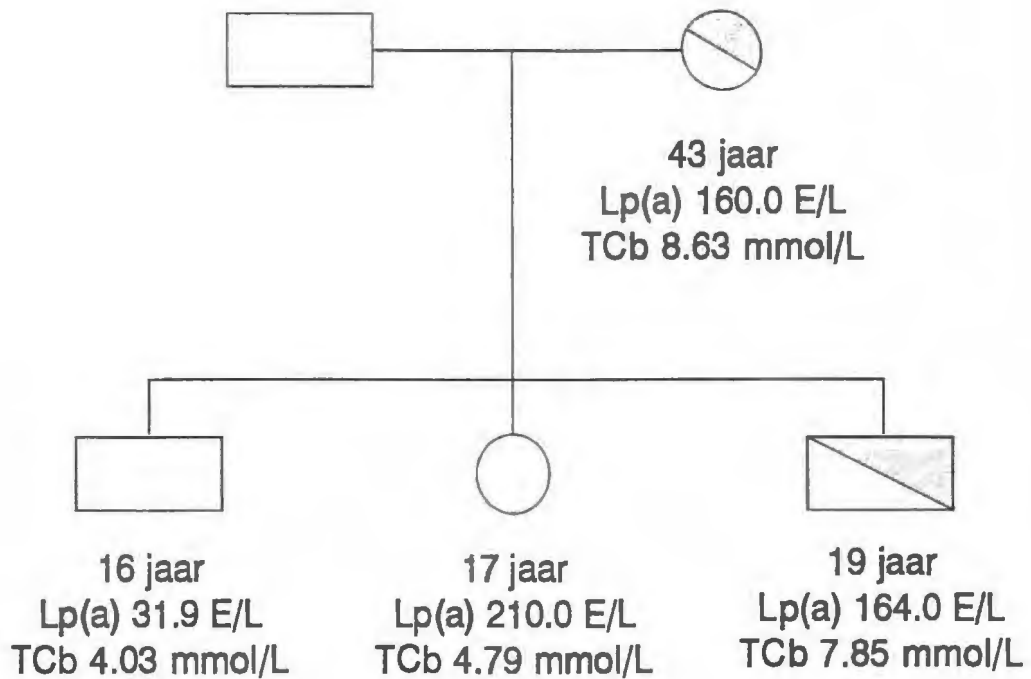
FIGUUR 4.2.12 'n Skematiese voorstelling van 'n gesin met familieel hipercholesterolemiese gesinslede. In hierdie gesin is die vader 'n bevestigde heterosigoot, terwyl beide kinders die mutasie vertoon.

Gesin C



FIGUUR 4.2.13 Gesin C het 'n heterosigotiese vader, en drie kinders wat vermoedelik ook die mutasie vertoon.

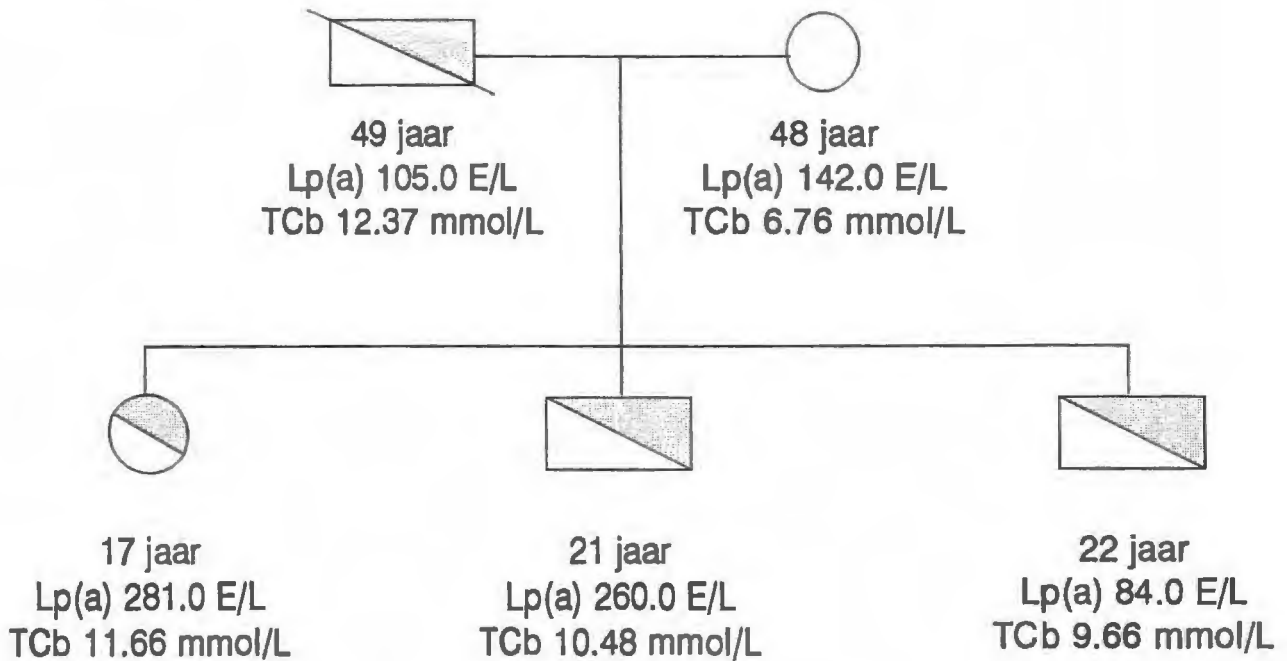
Gesin D



FIGUUR 4.2.14 'n Skematiese voorstelling van heterosigotiese familieel hipercholesterolemiese gesinslede in gesin D. In hierdie gesin is slegs een kind 'n bevestigde heterosigotiese familiële hipercholesterolemiese lyer.

In gesin E is daar drie bevestigde FH(heterosigote)-kinders, met die FH(b)-ouer oorlede op vyftigjarige ouderdom as gevolg van KHS. Hierdie gesin illustreer weer eens dat FH-pasiënte wel verlaagde Lp(a) kan vertoon.

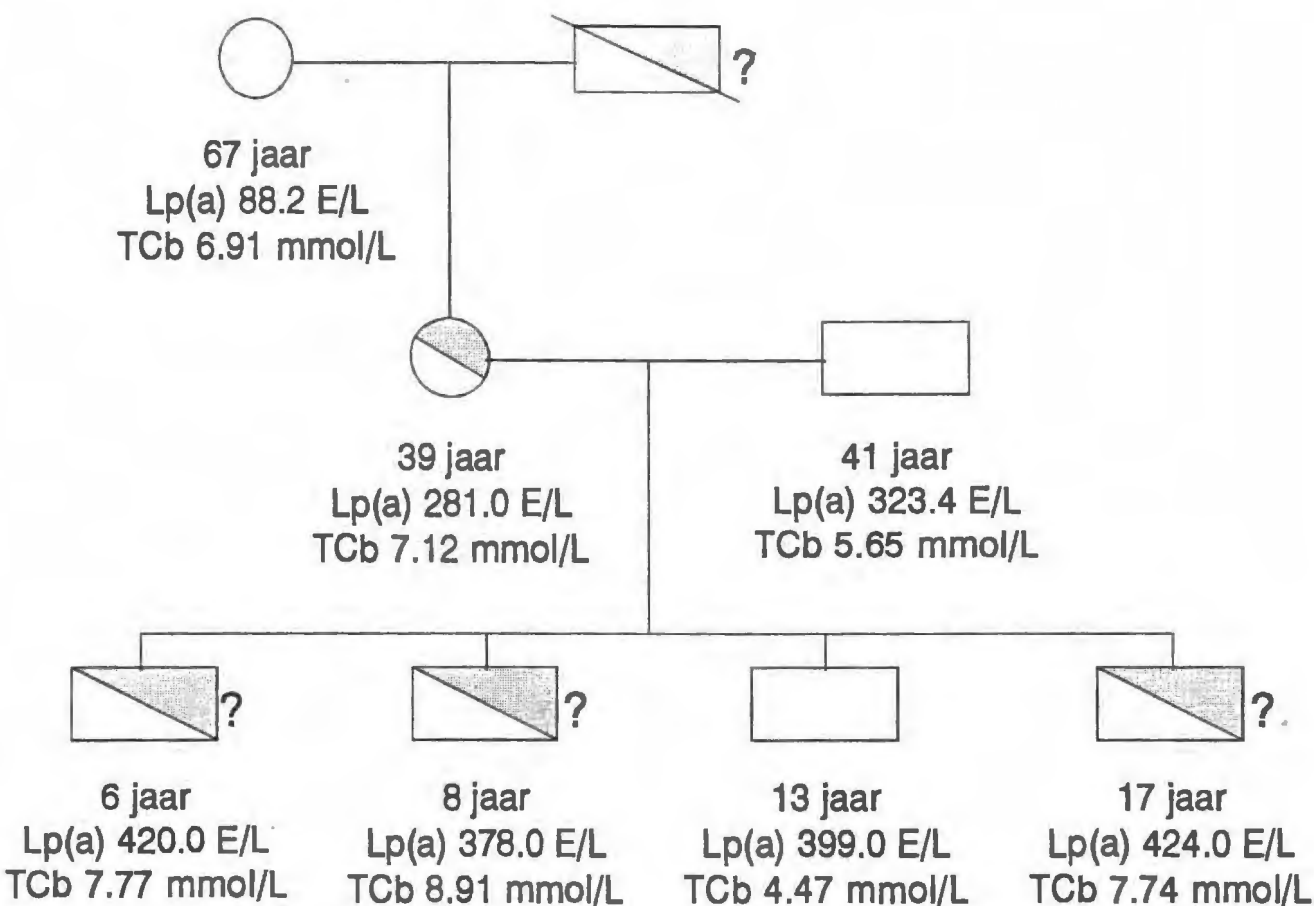
Gesin E



FIGUUR 4.2.15 'n Skematiese voorstelling van gesin E, waarin die oorerwing van die LDL-reseptormutasie uitgebeeld word. In hierdie gesin is die vader op vyftigjarige ouderdom oorlede weens 'n koronêre aanval. Die drie kinders vertoon almal die mutasie.

In gesin F is die grootvader op 77-jarige ouderdom aan miokardiale infarksie (MI) oorlede. Die dogter wat uit hierdie verbintenis gebore is, is 'n bevestigde FH heterosigoot. Die moontlikheid bestaan dus dat die grootvader 'n FH(heterosigoot) was. Die dogter en haar nie-FH eggenoot het vier kinders, waarvan drie vermoedelik heterosigotiese FH-pasiënte is. Ook hierdie kinders vertoon geen 'n buitengewone verhoogde Lp(a) nie. Die onaangetasde kind se Lp(a)-waarde was dieselfde as dié van die drie aangetasde kinders.

Gesin F



FIGUUR 4.2.16

Gesin F word saamgestel uit drie geslagte. Die grootvader is op sewen-sewentigjarige ouderdom oorlede aan 'n miokardiale infark. Die dogter wat uit hierdie huwelik gebore is, vertoon die heterosigotiese mutasie. Uit haar huwelik met 'n normolipidemiese persoon, is daar drie vermoedelike familieel hipercholesterolemiese kinders gebore.

HOOFSTUK 5

BESPREKING

5.1. INLEIDING

Die proefpersone wat aan hierdie studie deelgeneem het, was almal pasiënte aan die Lipiedklinik, PU vir CHO. Hierdie proefpersone is na gelang van spesifieke insluitingskriteria in vyf groepe ingedeel, naamlik Kontrole-, Dieet-geïnduseerde hiperlipidemiese-, Familiële hipercholesterolemiese- (FH bevestig en vermoedelik) en Diabetes mellitus-groepe. Die proefgroepe is uit ongelyke getalle proefpersone saamgestel, aangesien dit nie die doel van die studie was om proefpersone met mekaar af te paar nie, maar wel om 'n beskrywing van neigings van lipoproteïen(a) (Lp(a))- serumkonsentrasies in hierdie kliniepopulasie te gee. Ten spyte hiervan het die gemiddelde ouderdom en liggaamsmassa-indeks (LMI) van die eerste vier groepe goed ooreengestem. Omdat die DM-groep meestal nie-insulienafhanklike diabetese (NIDDM)-pasiënte ingesluit het, was hierdie groep ouer en swaarder. Die variasie in Lp(a), en invloede van ander faktore op Lp(a)-vlakke en -variasies is ook ondersoek.

Dit is ook belangrik om daarop te let dat hierdie proefgroepe nie werklik verteenwoordigend is van die Afrikanerbevolking nie. Die redes hiervoor is dat hierdie proefpersone, behalwe vir Kontrolepersone wat gewerf is, almal deur tuisgeneeshere na die Lipiedklinik verwys is. Die proefpersone is daarom in die meeste gevalle reeds vir FH of vir ander hiperlipidemiese behandel. Van die proefpersone (3 % van die Hiperlip-, 72 % FH(b)-, 39 % FH(v)- en 2 % DM-proefpersone) het reeds hipolipidemiese medikasie met opname in die kliniek gebruik. Die kliniek het dus ook 'n ondersteuningsrol gespeel in die beheer van die proefpersone se serumlipiedvlakke, en dieetverwante leiding gegee waar proefpersone navrae gehad het.

Daar is nog probleme met die standaardisering van die metodes om Lp(a), met meer as 24 verskillende apo(a)-isoforme, te meet (Kostner, 1992). In hierdie studie is die radio-immune metode (toetsstel van Pharmacia) gebruik om alle monsters te bepaal. Dagen *et al.* (1991) het hierdie metode met verskeie ander metodes vergelyk, en bevind dat dit goed vergelyk het met die ELISA-metodes, behalwe vir monsters met baie hoë waardes (> 800 E/L).

Soos in hoofstuk 4 sal daar na groep 1 (Kontrole) as Kontrole, groep 2 as Hiperlips, groep 3 as FH(b), groep 4 as FH(v) en groep 5 as DM verwys word.

5.2 LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))-VLAKKE, -VERSPREIDINGS, -VARIASIES EN KORRELASIES

Die belangrikste waarnemings wat in hierdie studie ten opsigte van Lp(a)-vlakke, -verspreiding, -variasies en -korrelasies met ander parameters in Afrikaners gemaak is, was die volgende:

- * Die gemiddelde Lp(a)-vlakke van die vyf groepe het nie betekenisvol verskil nie. Waardes van < 16 tot > 840 E/L het in al vyf die groepe voorgekom.
- * Die Lp(a)-vlakke van mans en vrouens het ook nie betekenisvol verskil nie.
- * Tussen 30 en 40 % van die hiperlipidemiese- en FH-pasiënte het Lp(a)-vlakke > 300 E/L gehad, wat hierdie persone se risiko vir koronêre hartvatsiekte (KHS) dus verder verhoog het.
- * Daar was aanduidings dat 'n groter verhouding van hierdie proefpersone Lp(a) > 800 E/L gehad het as gerapporteerde resultate vir ander bevolkings
- * Lp(a)-vlakke het positiewe korrelasies met TC, LDL-c en Apo B by die vrouens, maar nie by die mans nie, getoon.
- * Die positiewe korrelasies tussen LDL-c en Lp(a) wat by die kontrole- en DM-proefpersone voorgekom het, is nie by enige van die hiperlipidemiese groepe waargeneem nie, wat aandui dat 'n verhoging in LDL-c nie met 'n verhoging in Lp(a) gepaard gegaan het nie.
- * In hiperlipidemiese pasiënte het Lp(a) met fibrinogeen gekorreleer. Dié persone se risiko vir KHS is dus verder verhoog.
- * Daar was aanduidings dat die fenotipe E4/E4 met laer Lp(a)-vlakke geassosieer word.
- * Hierdie studie kon geen faktore wat die waargenome variasie in Lp(a) moontlik kan verklaar, identifiseer nie. Daar is wel bevind dat 'n groot persentasie (81 %) van die proefpersone 'n klein variasie (0-33 %) in Lp(a) vertoon het, terwyl 14 % 'n matige variasie van 34-66 % gehad het, en slegs 5 % 'n variasie van groter as 67 % vertoon het.

5.2.1 DIE EFFEK VAN HIPERLIPIDEMIE OP LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))-VLAKKE

Die afwesigheid van 'n betekenisvolle verskil in Lp(a)-vlakke tussen die groepe stem ooreen met resultate soos deur Ghiselli *et al.* (1992) gerapporteer, wat ook aanvoer dat daar 'n bykans identiese Lp(a)-konsentrasie tussen hipercholesterolemiese en normolipidemiese proefpersone gevind is. Dieselfde bevinding word deur Soutar *et al.* (1991) gerapporteer, alhoewel hierdie studie ook die individuele proefpersone se fenotiep rapporteer. Hierdie resultate word ook deur Defesche *et al.* (1992) ondersteun.

In teenstelling hiermee stel Wiklund *et al.* (1990) dit dat die waargenome Lp(a)-konsentrasies van FH-pasiënte gemiddeld 2.5 keer hoër is as die van ouderdom- en geslagsgepaarde

kontroles. Ook Mbewu *et al.* (1991) rapporteer dat die konsentrasie Lp(a) betekenisvol hoër in heterosigotiese FH-pasiënte as in normocholesterolemiese en kontrolepersone is. Utermann *et al.* (1989) rapporteer dat die Lp(a)-konsentrasie drievoudig verhoog is in FH-pasiënte. Hierdie waarneming is vir elke fenotiep gemaak, en is nie tot 'n spesifieke fenotiep beperk nie. Die serum Lp(a)-konsentrasie in FH-kindere is ook hoër as in gesonde obese kindere (Widhalm & Genser, 1988).

Die resultate van die onderhawige studie het getoon dat hiperlipidemie (beide dieet-geïnduseerd of familiële hipercholesterolemie (FH)) nie die Lp(a)-vlakke van hierdie proefpersone beïnvloed het nie.

Die rede waarom Lp(a) positiewe korrelasies met TC, LDL-c en apo B net in die vroulike, en nie in die manlike Kliniekpopulasie getoon het nie, is nie duidelik nie.

Die waarneming dat Lp(a) korrelasies met LDL-c, by die Kontrole- en DM-groep, maar nie by die Hiperlip- en FH-pasiënte getoon het nie, dui daarop dat Lp(a) nie saam met LDL-c verhoog nie. Dit bevestig dat Lp(a) geneties vasgelê word, en nie deur dieetfaktore wat hiperlipidemiese pasiënte se LDL-c beïnvloed, bepaal word nie. Dit gee ook aanleiding tot die moontlikheid dat Lp(a) ook nie deur die mutasie op die LDL-reseptor beïnvloed word nie. Hierdie stelling sal verder in afdeling 5.2 ondersoek word.

5.2.2 DIE EFFEK VAN DIABETES MELLITUS (DM) OP LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))-VLAkke

Die studie kon nie 'n effek van diabetes mellitus (DM) op Lp(a)-vlakke demonstreeer nie. Volgens Couper *et al.* (1993) is Lp(a) hoër in IDDM (insulien afhanklike diabetes mellitus)-pasiënte as in kontroleproefpersone. Hierdie resultate word deur Yamasaki *et al.* (1992) ondersteun, wat dit stel dat beide Japanese diabetiese kindere en hul ouers hoër Lp(a) as nie-diabete vertoon, alhoewel dit nie statisties betekenisvol was nie. Hierdie resultate verskil van die resultate soos gekry in hiërdie studie, waar die Lp(a) van kontroleproefpersone van beide geslagte hoër as in die diabetiese proefpersone was.

Die Lp(a) van die diabete in die onderhawige studie het onveranderd gebly oor die proeftydperk. Hierdie resultate is in ooreemstemming met resultate wat deur Dean *et al.* (1992) gerapporteer word. Volgens Dean *et al.* (1992) het Lp(a) in diabete onveranderd gebly na drie maande se insiklikheid op 'n hoë komplekse koolhidraat, lae vet, suikervrye dieet. Hierdie verskynsel is waargeneem ten spyte van dalings in die vastende glukose, geglikosileerde hemoglobien (HbA1), totale cholesterol (TC), gewig en apolipoproteïen B. Lp(a) kan dus, volgens hierdie outeurs, nie deur 'n verbetering in die metaboliese beheer in NIDDM-pasiënte verander word nie.

Die aantal diabetiese proefpersone in hierdie studie was reëltief klein ($n = 46$). Dit is moontlik dat in 'n groter groep die gepubliseerde effek van DM op Lp(a) wel waargeneem kan word. Meer studies in hierdie verband word benodig.

5.2.3 DIE EFFEK VAN GESLAG OP LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))-VLAKKE

Die Lp(a)-vlakke van die mans en vrouens het nie betekenisvol verskil nie. Hierdie resultate verskil met die resultate soos deur Srinivasan *et al.* (1991) gerapporteer, wat 'n klein betekenisvolle geslagsverskil opgemerk het. Tydens hierdie ondersoek is daar van die ELISA-metode gebruik gemaak om Lp(a) te bepaal. Die KvV vir die metode was op waardes van 4 mg/dL en 50 mg/dL onderskeidelik 8.5 % en 3.6 % tussen bepalinge, en 3.6 % en 3.8 % onderskeidelik binne bepalinge. Seidel *et al.* (1991) rapporteer dat geslag geen effek op Lp(a) het vanaf die ouderdom 20 tot 95 jaar nie. Volgens Wiklund *et al.* (1990) is geen verskille tussen die Lp(a) van kontrolemans en -vrouens opgemerk nie. Soma *et al.* (1991) rapporteer ook geen geslagsverskille vir Lp(a) nie.

5.2.4 DIE EFFEK VAN APO E-GENOTIPE OP LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))

Tydens hierdie studie was daar aanduidings dat die genotipe E4/E4 met laer Lp(a)-vlakke geassosieer word. Daar is nie uitsluitel betreffende die effek van apo E op Lp(a) nie. Volgens Sandkamp *et al.* (1990) beïnvloed die apo E-polimorfismes nie Lp(a) nie, terwyl De Knijff *et al.* (1991) wel 'n effek rapporteer. Volgens De Knijff *et al.* (1991) word die Apo E2-alleel met 'n verlaagde Lp(a) geassosieer, en die Apo E4-alleel met 'n verhoogde Lp(a). In die onderhawige studie het slegs een proefpersoon die E4/E4-genotipe vertoon, met 4 persone die E2/E4- en 22 persone die E3/E4-genotipe. Geen proefpersone het die apo E2/E2-genotipe vertoon nie, en 8 persone in totaal het 'n kombinasie met E2 as 'n alleel vertoon. Hierdie resultate moet dus omsigtig geïnterpreteer word. Dit is duidelik dat meer navorsing nodig is om persone met 'n hoë potensiële risiko vir koronêre hartvatsiekte (KHS) op grond van lipoproteïen-fenotipes vroegtydig te identifiseer.

5.2.5 DIE EFFEK VAN HEMOSTATIESE VERANDERLIKES OP LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))

Glueck *et al.* (1993) rapporteer dat tydens 'n studie met hiperlipidemiese pasiënte, Lp(a) met geen parameter vir fibrinolitiese aktiwiteit gekorreleer het nie. 'n Korrelasie van $r = 0.2$ ($p < 0.005$) tussen Lp(a) en fibrinogeen is in die Hiperlip-groep in hierdie studie waargeneem. Hierdie resultate is in kontras met resultate soos deur Halvorsen *et al.* (1992b) gerapporteer. Volgens Halvorsen *et al.* (1992b) is daar geen effek van Lp(a) op die fibrinolitiese sisteem

gevind nie, maar is 'n hoër fibrinogeen wel in proefpersone met hoër Lp(a)-konsentrasies as die kontrolepersone opgemerk. Szczeklik *et al.* (1992) rapporteer ook dat geen verwantskap tussen Lp(a) en tPA-Ag, tPA-aktiwiteit en PAI-aktiwiteit opgemerk is nie. Dit stem ooreen met resultate soos in hierdie studie gevind.

Die positiewe verwantskap in die Hiperlip-groep tussen Lp(a) en fibrinogeen in hierdie studie, dui daarop dat "omgewings" faktore wat plasmafibrinogeen verhoog het, moontlik gedeeltelik kon bydra tot 'n verhoging in Lp(a). Dit dui op die moontlikheid dat behandeling van verhoogde fibrinogeen ook Lp(a) in 'n sekere groep hiperlipidemiese pasiënte sal verlaag, soos inderdaad met die fibrate in korttermynstudies aangetoon is (Niort *et al.*, 1988; Maggi *et al.*, 1993).

5.3 LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a)) AS RISIKOFAKTOR VIR KORONêRE HARTVATSIEKTE (KHS)

Die groot persentasie (31 %) van die hiperlipidemiese pasiënte met Lp(a)-vlakke groter as 300 E/L en fibrinogeen groter as 2.5 g/L, wat beide die risiko vir KHS verhoog, beklemtoon die belangrikheid dat beheerbare (voorkombare en behandelbare) risikofaktore vir KHS in hierdie pasiënte "aggressief" behandel moet word, aangesien Lp(a) self moeilik manipuleerbaar is. Dit is bekend dat 'n verhoogde TC (Scott, 1989b), LDL-c en TG, asook 'n verlaagde HDL-c, die risiko vir KHS verhoog (Assmann, 1993). Verder is 'n verhoogde Lp(a) 'n onafhanklike risikofaktor vir KHS (Dahlen, 1991; Rhoads *et al.*, 1986). 'n Individue se risiko vir KHS word ook verder verhoog deur 'n verhoogde fibrinogeen (Anoniem, 1992). Indien hierdie toestande gelyktydig in 'n enkele individu voorkom, sal dit sò 'n persoon se risiko vir KHS moontlik aansienlik verhoog. Geskikte medikasie om TC en LDL-c te verlaag, moet dus voorgeskryf word, byvoorbeeld statiene in die FH-pasiënte, met die doel om 'n effektiewe verlaging in cholesterolsintese teweeg te bring (Assmann *et al.*, 1988) en fibrate om TC, TG en LDL-c te verlaag en HDL-c te verhoog (Marais, 1991). Lewenstylaanpassings, byvoorbeeld oefening, wat fibrinogeen verlaag (Anoniem, 1992), en 'n toepaslike dieet om massaverlies teweeg te bring, kan ook aanbeveel word.

Lp(a) is moeilik beheerbaar en behandelbaar. Volgens die literatuur word Lp(a) net deur sekere kombinasies medikasie verlaag. Sò is 'n kombinasie van niasien en neomisien geskik om Lp(a) te verlaag (Guraker *et al.*, 1985). Daar is egter nuwe-effekte aan die gebruik van hierdie middels verbode. Nikotiensuur veroorsaak byvoorbeeld onder andere velgloede (Illingworth & Bacon, 1989) en jeukerigheid (Assmann *et al.*, 1988). Verskeie outeurs rapporteer dat die fibrate in korttermynstudies 'n verlaging in Lp(a) teweegbring (Bimmermann *et al.*, 1991; Jones *et al.*, 1991; Maggi *et al.*, 1993). In FH-pasiënte word die statiene aanbeveel, aangesien hierdie medikamente 'n opwaartse regulering van die LDL-reseptore veroorsaak (Kostner *et al.*, 1989). Daar is skynbaar nog nie 'n medikament wat fibrinogeen selektief verlaag nie. So verlaag die fibrate die bloedlipiede, terwyl die verlaging in fibrinogeen net 'n welkome nuwe-effek is (Ernst, 1992b). Volgens Anoniem (1992) is

fibrate, veral bezafibraat, die kragtigste fibrinogeenverlagende-middel beskikbaar. Daar is verskeie korttermynstudies wat belowende resultate met bezafibraat gelewer het, naamlik 'n afname in beide Lp(a) en fibrinogeen (Niort *et al.*, 1988; Maggi *et al.*, 1993). Langtermynstudies is egter dringend nodig, sodat vasgestel kan word of veral hiperlipidemiese pasiënte met beide verhoogde Lp(a) en fibrinogeen suksesvol met bezafibraat behandel kan word.

5.4 VARIASIES IN LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))

Tabel 4.3.1 tot Tabel 4.3.7 is die gemiddeldes van alle parameters wat in alle proefpersone in groep 6, groep 7 en groep 8 gemeet is. Met hierdie indeling is daar gepoog om vas te stel hoe groot die variasies wat in Lp(a) voorkom is, in watter proefpersone hierdie variasies voorkom, en waarmee dit korreleer. Die serumlipiede, behalwe TG, was telkens die hoogste in die groep met die laagste koëffisiënt van variasie (KvV), alhoewel die lipiede almal in dieselfde orde was. Die variasie in Lp(a) is dus waarskynlik nie deur die serumlipiede beïnvloed nie. Geen patrone is waargeneem vir die hemostatiese veranderlikes of parameters in die koolhidraatmetabolisme nie. Die hoër gemiddelde serumproteïen en -albumien is gevind in die groep met die grootste variasie in Lp(a). Dit is belangrik om daarop te let dat die meeste proefpersone (81 %) 'n klein variasie in Lp(a) vertoon, 14 % 'n gemiddelde variasie, en slegs 5 % 'n groot variasie.

Die waargenome variasies in Lp(a) het nie net by proefpersone met 'n sekere lipiedstatus voorgekom nie. Dit is dus moeilik om spesifieke proefpersone wat geneig is tot variasie se profiel te identifiseer. Min inligting betreffende variasie in die individu is vanuit die literatuur bekend. Daar word wel gerapporteer dat 40 % van die variasie in Lp(a) te wyte is aan genetiese variasie by die apo(a)-lokus (Utermann *et al.*, 1989). Boerwinkle *et al.* (1989) rapporteer dat 41.9 % van die variasie in Lp(a) die gevolg is van die apo(a) glikoproteïen-polimorfisme. Geen betekenisvolle verwantskappe kon gevind word tussen die KvV van Lp(a) self en enige ander gemete faktor nie.

Albers *et al.* (1977) rapporteer dat "gesonde" proefpersone 'n baie klein of geen fisiologiese variasie in Lp(a) oor 'n periode van tyd vertoon nie. Tydens hierdie ondersoek is daar gebruik gemaak van 'n radio-immunologiese metode. Die KvV wat tydens die afloop van die ondersoek bereken is, was 7.3 % tussen bepalings, en 6 % binne bepalings. Hierdie opmerking word ook deur Utermann *et al.* (1988b) gemaak en bespreek. Volgens Utermann *et al.* (1988b) bly 'n individu se Lp(a) glikoproteïenbande, soos vasgestel tydens immunoblot, konstant met tyd. Die tipe monster (serum of plasma), het geen invloed op die glikoproteïenpatroon nie. Indien monsters oor verskillende periodes van tyd geneem word, bly dié patrone nog steeds hoogs reproduseerbaar. Dieselfde outeurs beklemtoon weer hierdie bevinding in 1987 (Utermann *et al.*, 1987). Indien die fenotiep in 'n individu dus konstant bly met tyd, en geassosieer word met 'n plasmakonsentrasie van 'n spesifieke orde, lei dit daartoe dat die konsentrasie self ook konstant sal bly (Utermann *et al.*, 1988b).

Volgens Utermann *et al.* (1987) is hierdie verskynsel te wagte, aangesien Lp(a) 'n geneties kwantitatiewe eienskap is. Die Lp(a)-glikoproteïen grootte-heterogenisiteit word geneties beheer (Utermann *et al.*, 1988a). Wang *et al.* (1992) ondersteun hierdie uitgangspunt verder deur aan te voer dat "volwasse" Lp(a)-konsentrasies reeds vroeg in 'n individu se lewe tot uitdrukking kom. Hierdie resultate stem ooreen met die konsep van genetiese beheer, en volle geenuitdrukking op 'n vroeë ouderdom.

Dit laat die vraag ontstaan wat die moontlike oorsake van die variasies in Lp(a) is wat in hierdie proefpersone waargeneem is? Daar is onsekerheid oor die spesifisiteit en herhaalbaarheid van die Pharmacia RIA-toetsstel wat gebruik is om Lp(a) te bepaal. Tabel 5.1 is 'n opsomming van die eienskappe van verskillende immunologiese metodes waarmee Lp(a) bepaal kan word, en gee ook 'n aanduiding van die verwagte KvV binne en tussen bepalinge. Daarom is die KvV van duplikate monsters wat "blind" bepaal is, gebruik om 'n lae of klein variasie te karakteriseer. Hierdie variasie verteenwoordig die analitiese variasie wat ook die tussen-toetsstel ("between batch") variasie insluit. Van die ingeslote proefpersone het 81 % 'n klein variasie getoon, 14 % 'n medium variasie, en 5 % 'n groot variasie (> 67 %). Daar is ten minste twee moontlike verklarings hiervoor, naamlik spontane variasies in sommige proefpersone, of dit is moontlik dat sommige proefpersone se serum soms stowwe (molekule) bevat wat kruisreaksies met die teenliggame in die toetsstel gee, sodat die variasie as gevolg van die toetsmetode ontstaan. Hierdie moontlikhede behoort verder ondersoek te word omdat dit meer inligting oor hierdie risikofaktor vir KHS sal gee.

TABEL 5.1 EIENSKAPPE VAN VERSKILLENDE IMMUNOLOGIESE METODES WAARMEE LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a)) BEPAAL KAN WORD

EIENSKAP	RIA	ELISA	EIA	RID	IPA N
Teenliggaam	P, M	P, M	P	P	P
Sensitiwiteit, ng	10	1	100	100	150
Grense, ng	NB	1-140	100-800	100-800	200-500
Intra-bepaling KvV, %	6	8	15	15	7
Inter-bepaling KvV, %	7	12	-	25	-
Normale waardes *, g/L	0.14	0.14	0.09	0.17	-

NB = nie bepaal

* Gemiddelde waardes, standaardafwykings is baie groot

RIA = radio-immunologiese metode

ELISA = "enzyme-linked immunosorbent assay"

EIA = elektro-immunologiese metode

RID = "radial" immunologiese metode

IPA N = immunopresipitasie metode, nefelometries

M = monoklonale teenliggaam

P = poliklonale teenliggaam

KvV = koëffisiënt van variasie

Aangepas uit: Labeur *et al.*, 1990

5.5 LIPOPROTEÏEN(a) (Lp(a))-KONSENTRASIES VAN AFRIKAANSSPREKENDE FAMILIËLE HIPERCHOLESTEROLEMIESE BLANKES IN POTCHEFSTROOM

Die gesinne uitgebeeld in Figuur 4.2.11 tot Figuur 4.2.16, veral gesin A, illustreer dat FH-pasiënte nie noodwendig 'n verhoogde Lp(a)-konsentrasie het nie, in teenstelling met resultate deur Mbewu *et al.* (1991), Utermann *et al.* (1989), Widhalm & Genser (1988) en Wiklund *et al.* (1990). Hierdie waarnemings bevraagteken dus die volle betrokkenheid van die LDL-reseptor in die metabolisme van Lp(a). Soortgelyke resultate as wat tydens hierdie studie gevind is, word deur Defesche *et al.* (1992), Ghiselli *et al.* (1992) en Soutar *et al.* (1991) gerapporteer. Volgens Defesche *et al.* (1992) is 'n verhoogde Lp(a) in sommige familieledede normaalweg toeskryfbaar aan die vlakke van Lp(a) in die ongeaffekteerde ouer. Soutar *et al.* (1991) voer aan dat selfs in FH-heterosigote en ongeaffekteerde familieledede met dieselfde apo(a)-fenotiep, geen verskil in apo(a)-konsentrasie opgemerk is nie. Hierdie navorsers noem egter dat daar wel 'n hoër Lp(a) in FH as in nie-FH gesinslede opgemerk is, alhoewel dit nie statisties betekenisvol was nie. Tydens bogenoemde studie is daar ook opgelet dat waar 'n kind 'n verhoogde Lp(a) vertoon, die effek in minstens een ouer weerspieël word. Soutar *et al.* (1991) stel voor dat sommige van die toenames in Lp(a) in FH(heterosigote) die gevolg is van 'n ander oorgeërfde faktor as slegs die defektiewe LDL-reseptorfunksionering. Ghiselli *et al.* (1992) noem dit ook dat die Lp(a) fenotiep(es) binne 'n enkele familie beperk is, en dat gesinne in dieselfde area bly, en dus aan dieselfde omgewingsfaktore blootgestel word. Hierdie resultate ondersteun dus die konsep dat die plasma Lp(a)-konsentrasie waarskynlik onafhanklik van die LDL-reseptoraktiwiteit gereguleer word (Armstrong *et al.*, 1990; Ghiselli *et al.*, 1992; Loscalzo, 1990; Neven *et al.*, 1990).

In Tabel 4.5 kan waargeneem word dat Lp(a) in die FH-pasiënte nie met veranderlikes waarmee dit in die ander groepe korreleer, korreleer nie. Daar is wel korrelasies waargeneem van Lp(a) met LDL-c in die kontrole- en DM-groep, asook van Lp(a) met apo B in die DM-groep. Hierdie korrelasies is na wat verwag word, aangesien apo B 'n komponent is van die Lp(a)-molekuul, en dit 'n sterk strukturele ooreenkoms met LDL-c vertoon (Armstrong *et al.*, 1985; Utermann & Weber, 1983). Geen korrelasie met LDL-c en apo B is deur Ghiselli *et al.* (1992) en Sandkamp *et al.* (1990) onderskeidelik gerapporteer nie. In teenstelling hiermee word 'n positiewe korrelasie tussen Lp(a) en LDL-c deur Schreiner *et al.* (1993) en Schriewer *et al.* (1984) gerapporteer. Hierdie waarneming word ondersteun deur Murai *et al.* (1986), wat hierdie korrelasie motiveer deur aan te voer dat Lp(a) ongeveer 28 % cholesterol as samestellende komponent het. Schriewer *et al.* (1984) rapporteer ook hierdie korrelasie vir beide geslagte, terwyl Rhoads *et al.* (1986) aanvoer dat 'n hoër TC in proefpersone met 'n hoër Lp(a) gevind word. Heinrich *et al.* (1991) en Wiklund *et al.* (1990) rapporteer soortgelyke resultate in 'n kontrolegroep. In teenstelling hiermee stel Albers *et al.* (1974) dit egter dat geen korrelasie tussen Lp(a) en TC geïdentifiseer kon word nie.

Die feit dat die korrelasie tussen LDL-c en Lp(a) nie in die FH-groepe voorgekom het nie, dui daarop dat Lp(a) nie noodwendig saam met LDL-c verhoog nie. Dit ondersteun die waarnemings van die vergelyking van familieleden hierbo.

HOOFSTUK 6

GEVOLGTREKKING EN AANBEVELINGS

6.1 GEVOLGTREKKING

Die belangrikste gevolgtrekkings wat uit hierdie studie gemaak kan word, is die volgende:

Geen betekenisvolle verskille in gemiddelde lipoproteïen(a) (Lp(a))-konsentrasies van die vyf proefgroepe, of tussen mans en vrouens binne groepe, het in hierdie bevolkingsgroep voorgekom nie. In beide mans en vrouens van elke groep is waardes van kleiner as 16 E/L tot groter as 840 E/L waargeneem. Dit blyk dus dat hipercholesterolemie en diabetes mellitus (DM) nie noodwendig met verhoogde Lp(a) geassosieer word nie.

In vergelyking met verspreidings in ander populasies, het dit geblyk dat meer van die proefpersone waardes in die hoër grense gehad het. Dit gee 'n aanduiding dat Lp(a) wel by hierdie Afrikaners tot hulle risiko vir koronêre hartvatsiekte (KHS) bygedra het. Die frekwensieverspreiding van die vyf proefgroepe was telkens, vir beide mans en dames, in ooreenstemming met die gerapporteerde verspreiding in die literatuur, naamlik skeef na links (hoogste frekwensie waarnemings by die laagste konsentrasies Lp(a)).

Die ondersoek in aangetasde en nie-aangetasde kinders van familieel hipercholesterolemiese (FH)-ouers, het getoon dat Lp(a) nie noodwendig verhoog is as gevolg van die LDL-reseptorgeenmutasie nie. Hierdie gevolgtrekking lei tot die bevraagtekening van die omvang van die LDL-reseptor in die metabolisme van Lp(a). Hierdie gevolgtrekking word bevestig deur die waarneming dat Lp(a) met lae digtheidslipoproteïencholesterol (LDL-c) in kontrole- en DM-groepe gekorreleer het, maar nie in een van die drie hiperlipidemiese groepe nie.

Daar bestaan moontlik intra-individuele variasies in Lp(a)-konsentrasies in sekere proefpersone. Die moontlike oorsake van hierdie variasies kon egter nie uit die proefpersone se metaboliese profiel vasgestel word nie, wat aanduidings verskaf dat Lp(a) onafhanklik funksioneer.

Verwagte korrelasies tussen Lp(a) en ander parameters, soos in die literatuur gerapporteer, is opgemerk.

Abnormale verhoogde hemostatiese faktore het in sommige van die proefpersone voorgekom. Sommige hiperlipidemiese proefpersone (31 %) het verhoogde Lp(a) en fibrinogeen vertoon. Dit is dus duidelik dat hierdie hiperlipidemiese proefpersone se risiko vir KHS verder verhoog word. Daarom word daar aanbeveel dat hierdie pasiënte se beheerbare en behandelbare risikofaktore, soos verhoogde totale cholesterol (TC), LDL-c, trigliseriede (TG) en verlaagde

hoë digtheidslipoproteïencholesterol (HDL-c) aggressief met geskikte medikasie, dieet en oefening behandel moet word.

6.2 AANBEVELINGS

Verdere navorsing kan gedoen word om te bepaal wat die spesifieke bydrae van apo(a)-polimorfismes in Afrikaner familieel hipercholesterolemiese (FH)-gesinne is. Die invloed van die apo E-polimorfisme op Lp(a)-konsentrasieverspreiding in die Afrikanerbevolking behoort ook meer aandag te geniet. Navorsing oor die moontlike behandelingsmodaliteite van verhoogde LDL-c, Lp(a) en fibrinogeen, behoort 'n hoë prioriteit te wees.

LYS VAN FIGURE

- FIGUUR 2.1** 'n Voorstelling van die struktuur van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in vergelyking met die struktuur van plasminogeen
- FIGUUR 2.2** Die eksogene en endogene cholesteroltransportweg
- FIGUUR 2.3** Riglyne vir die behandeling van hiperlipidemieë
- FIGUUR 2.4** Die vyf klasse mutasies op die LDL-reseptorgeen
- FIGUUR 2.5** 'n Skematiese voorstelling van die hemostatiese sisteem
- FIGUUR 3.1** 'n Skematiese voorstelling van die dwarsdeursnitstudie
- FIGUUR 3.2** Die cholesterol aksieperke
- FIGUUR 4.2.1** Die gemiddelde lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L vir basis-, middel- en eindbesoeke van alle mans
- FIGUUR 4.2.2** Die gemiddelde lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L vir basis-, middel- en eindbesoeke van alle vrouens
- FIGUUR 4.2.3** Die gemiddelde totale cholesterol (TC) in mmol/L vir beide geslagte en al vyf groepe
- FIGUUR 4.2.4** Die gemiddelde lae digtheidslipoproteïencholesterol (LDL-c) in mmol/L vir beide geslagte en al vyf groepe
- FIGUUR 4.2.5** Die gemiddelde fibrinogeen in g/L vir beide geslagte en al vyf groepe
- FIGUUR 4.2.6** Die gemiddelde lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L vir groep 6, groep 7 en groep 8
- FIGUUR 4.2.7** Die gemiddelde fibrinogeen in g/L vir groep 6, groep 7 en groep 8
- FIGUUR 4.2.8** Gemiddelde lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L vir spesifieke apo E-genotipes
- FIGUUR 4.2.9a** 'n Grafiese voorstelling van die verspreiding van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L vir die totale kliniek, alle mans en alle vrouens
- FIGUUR 4.2.9b** 'n Grafiese voorstelling van die verspreiding van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L vir die vyf proefgroepe, onafhanklik van geslag
- FIGUUR 4.2.9c** 'n Grafiese voorstelling van die verspreiding van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L vir alle mans in die kliniek
- FIGUUR 4.2.9d** 'n Grafiese voorstelling van die verspreiding van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L vir alle vrouens
- FIGUUR 4.2.10a** 'n Grafiese voorstelling van die verspreiding van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L vir die totale kliniepopulasie, onafhanklik van geslag en lipiedstatus
- FIGUUR 4.2.10b** 'n Grafiese voorstelling van die verspreiding van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L vir die Kontrolegroep, onafhanklik van geslag
- FIGUUR 4.2.10c** 'n Grafiese voorstelling van die verspreiding van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L in die Hiperlipidemiese groep, onafhanklik van geslag
- FIGUUR 4.2.10d** 'n Grafiese voorstelling van die verspreiding van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L vir die bevestigde familiële hipercholesterolemiese groep, onafhanklik van geslag

- FIGUUR 4.2.10e** 'n Grafiese voorstelling van die verspreiding van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L van die vermoedelike familiële hipercholesterolemiese groep, onafhanklik van geslag
- FIGUUR 4.2.10f** 'n Grafiese voorstelling van die verspreiding van lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L van die diabetes mellitus-groep, onafhanklik van geslag
- FIGUUR 4.2.11** 'n Skematiese voorstelling van 'n gesin met familieel hipercholesterolemiese lede. Die vader is 'n bevestigde heterosigoot. Drie kinders is uit hierdie huwelik gebore, waarvan een kind vermoedelik die mutasie oorgeërf het.
- FIGUUR 4.2.12** 'n Skematiese voorstelling van 'n gesin met familieel heterosigotiese hipercholesterolemiese gesinslede. In hierdie gesin is die vader 'n bevestigde heterosigoot, terwyl beide kinders die mutasie vertoon
- FIGUUR 4.2.13** Gesin C het 'n heterosigotiese vader, en drie kinders wat vermoedelik ook die mutasie vertoon
- FIGUUR 4.2.14** 'n Skematiese voorstelling van heterosigotiese familieel hipercholesterolemiese gesinslede in gesin D. In hierdie gesin is slegs een kind 'n bevestigde heterosigotiese familiële hipercholesterolemiese lyer
- FIGUUR 4.2.15** 'n Skematiese voorstelling van gesin E, waarin die oorerwing van die LDL-reseptormutasie uitgebeeld word. In hierdie gesin is die vader op vyftigjarige ouderdom oorlede weens 'n koronêre aanval. Die drie kinders vertoon almal die mutasie
- FIGUUR 4.2.16** Gesin F word saamgestel uit drie geslagte. Die grootvader is op sewen-sewentigjarige ouderdom oorlede aan 'n miokardiale infark. Die dogter wat uit hierdie huwelik gebore is, vertoon die heterosigotiese mutasie. Uit haar huwelik met 'n normolipidemiese persoon, is daar drie vermoedelike familieel hipercholesterolemiese kinders gebore

LYS VAN TABELLE

TABEL 2.1	Karakteristieke en funksies van die onderskeie lipoproteïene
TABEL 3.1	Basislynkarakteristieke [Gem(SA)] van die vyf eksperimentele groepe
TABEL 3.2	Basislynmedikasie van die proefpersone
TABEL 4.1	Basislynkarakteristieke [Gem(SA)] van die vyf eksperimentele groepe
TABEL 4.2.1	Gemiddelde (SA) lipoproteïen(a) (Lp(a)) in E/L vir beide geslagte in al vyf groepe
TABEL 4.2.2	Gemiddelde (SA) totale cholesterol (TC) in mmol/L vir beide geslagte in al vyf die groepe
TABEL 4.2.3	Gemiddelde (SA) lae digtheidslipoproteïencholesterol (LDL-c) in mmol/L vir beide geslagte in al vyf die groepe
TABEL 4.2.4	Gemiddelde (SA) hoë digtheidslipoproteïencholesterol (HDL-c) in mmol/L vir beide geslagte in al vyf die groepe
TABEL 4.2.5	Gemiddelde (SA) persentasie hoë digtheidslipoproteïencholesterol (% HDL-c) vir beide geslagte in al vyf die groepe
TABEL 4.2.6	Gemiddelde (SA) trigliseriede (TG) in mmol/L vir beide geslagte in al vyf die groepe
TABEL 4.2.7	Gemiddeldes (SA) vir apolipoproteïene in mg/dL vir beide geslagte in al vyf die groepe
TABEL 4.2.8	Gemiddeldes (SA) vir serumproteïene in g/L vir beide geslagte in al vyf die groepe
TABEL 4.2.9	Gemiddeldes (SA) vir hemostatiese parameters vir beide geslagte in al vyf die groepe
TABEL 4.2.10	Gemiddeldes (SA) vir hematologiese parameters vir beide geslagte in al vyf die groepe
TABEL 4.2.11	Gemiddeldes (SA) vir parameters in die koolhidraatmetabolisme vir beide geslagte in al vyf die groepe
TABEL 4.2.12	Gemiddelde (SA) liggaamsmassa-indeks in kg/m ² vir beide geslagte in al vyf die groepe
TABEL 4.2.13	Gemiddeldes (SA) vir bloeddruk in mm Hg vir beide geslagte in al vyf die groepe
TABEL 4.3.1	Gemiddelde (SA) serumlipiede van proefpersone in groep 6 (KvV Lp(a) = 0-33 %), groep 7 (KvV Lp(a) = 34-66 %) en groep 8 (KvV Lp(a) = 67+ %), onafhanklik van geslag en lipiedstatus
TABEL 4.3.2	Gemiddeldes (SA) vir hemostatiese parameters vir groep 6 (KvV Lp(a) = 0-33 %), groep 7 (KvV Lp(a) = 34-66 %) en groep 8 (KvV Lp(a) = 67+ %), onafhanklik van geslag en lipiedstatus
TABEL 4.3.3	Gemiddeldes (SA) vir serumproteïene vir groep 6 (KvV Lp(a) = 0-33 %), groep 7 (KvV Lp(a) = 34-66 %) en groep 8 (KvV Lp(a) = 67+ %), onafhanklik van geslag en lipiedstatus

- TABEL 4.3.4** Gemiddeldes (SA) vir parameters in die CHO-metabolisme vir groep 6 (KvV Lp(a) = 0-33 %), groep 7 (KvV Lp(a) = 34-66 %) en groep 8 (KvV Lp(a) = 67+ %), onafhanklik van geslag en lipiedstatus
- TABEL 4.3.5** Gemiddeldes (SA) vir hematologiese parameters vir groep 6 (KvV Lp(a) = 0-33 %), groep 7 (KvV Lp(a) = 34-66 %) en groep 8 (KvV Lp(a) = 67+ %), onafhanklik van geslag en lipiedstatus
- TABEL 4.3.6** Gemiddeldes (SA) vir antropometriese parameters van groep 6 (KvV Lp(a) = 0-33 %), groep 7 (KvV Lp(a) = 34-66 %) en groep 8 (KvV Lp(a) = 67+ %), onafhanklik van geslag en lipiedstatus
- TABEL 4.3.7** Gemiddeldes (SA) vir bloeddruk van groep 6 (KvV Lp(a) = 0-33 %), groep 7 (KvV Lp(a) = 34-66 %) en groep 8 (KvV Lp(a) = 67+ %), onafhanklik van geslag en lipiedstatus
- TABEL 4.4** Gemiddeldes en standaardafwykings van lipoproteïen(a) (Lp(a)) vir spesifieke apo E- genotipes
- TABEL 4.5** Betekenisvolle korrelasies vir lipoproteïen(a) (Lp(a)) in al vyf die groepe, onafhanklik van geslag
- TABEL 4.6** Betekenisvolle korrelasies vir lipoproteïen(a) (Lp(a)) in groep 6 (KvV Lp(a) = 0-33 %), groep 7 (KvV Lp(a) = 34-66 %) en groep 8 (KvV Lp(a) = 67+ %), onafhanklik van geslag en lipiedstatus
- TABEL 4.7** Betekenisvolle korrelasies vir die totale kliniek, mans en vrouens, onafhanklik van lipiedstatus
- TABEL 4.8** Betekenisvolle korrelasies vir fibrinogeen in al vyf die groepe, onafhanklik van geslag
- TABEL 4.9** Betekenisvolle korrelasies vir koronêre hartvatsiektes (KHS)-risikofaktore in al vyf die groepe, onafhanklik van geslag
- TABEL 5.1** Eienskappe van die verskillende immunologiese metodes waarmee lipoproteïen(a) (Lp(a)) bepaal kan word

LYS VAN BYLAE

BYLAE 1	KLINIEKOPNAMEVORM
BYLAE 2	VRAELYS INSAKE VOORBEHOEDING
BYLAE 3	BETEKENISVOLLE KORRELASIES VIR DIE VYF GROEPE, ONAFHANKLIK VAN GESLAG
BYLAE 4	BETEKENISVOLLE KORRELASIES VIR DIE TOTALE KLINIEK EN MANS EN VROUENS, ONAFHANKLIK VAN LIPIEDSTATUS

LYS VAN AFKOTINGS

Å	Ångström
AA	amino suur
ABL	abetalipoproteïenemie
ACAT	asiel-koA:cholesterolasieltransferase
α-2-AP	alfa-2 antiplasmien
apo(a)	apoproteïen(a)
apo A-1/B/C/E	apoproteïen A-1/B/C/E
arg	arginien
ATP	adenosientrifosfaat
β	beta
°C	celsius
Ca ²⁺	kalsium
c-DNA	deoksiribonukleïensuur
CE	cholesterolesters
CHO	koolhidraat
cm	sentimeter
cm ³ /g	kubieke sentimeter
cys	sistien
DBD	diastoliese bloeddruk
DM	Diabetes mellitus
DNA	deoksiribonukleïensuur
E	eenheid
EACA	E-aminokaproësuur
EDTA	etileendiamientetra-asynsuur
EKG	elektrokardiogram
E/L	eenhede per liter
E/mL	eenhede per milliliter
ER	endoplasmiese retikulum
FA	fruktosamien
FDP	fibriendegraderingsprodukte
FH	familiële hipercholesterolemie
FH(b)	bevestigde familiële hipercholesterolemie
FH(v)	vermoedelike familiële hipercholesterolemie
FKT	fraksionele kataboliese tempo
g	gram
GAG	glikosaminoglikane
g/cm ³	gram per kubieke sentimeter
g/dag	gram per dag
gem	gemiddeld
GK	gliserolkinase
g/L	gram per liter
g/mL	gram per milliliter
glu-plg	glu-plasminogeen
gly	glisien

Hb	hemoglobien
HbA1	geglikosileerde hemoglobien
HCHOHVLV	hoë koolhidraat, hoë vesel, lae vet
HDL-c	hoë digtheidslipoproteïencholesterol
HELP-LDL	heparien geïnduseerde ekstrakorporeale LDL presipitasie
HL	hiperlipidemies
HMGK	hoë molekulêre gewig kinninogene
HMG KoA R	hidroksimetielglutariel koënsiem A reductase
HMG koA RI	hidroksimetielglutariel koënsiem A reductase
inhibeerder	
HTG	hipertriglisieridemies
HTGL	hepatiese triglisieriedlipase
H ₂ O ₂	waterstofperoksied
IDL	intermediêre digtheidslipoproteïen
IDDM	insulienafhanklike diabetes mellitus
IgG	immunoglobulien G
Ile	isoleusien
katno.	katalogusnommer
kb	kilobasis
kDa	kilodalton
kg	kilogram
kg/m ²	kilogram per vierkante meter
kg/week	kilogram per week
KHS	koronêre hartvatsiekte
kJ	kilojoule
km	kilometer
KvV	koëffisiënt van variasie
LCAT	lesitiencholesterolasieltransferase
LDL	lae digtheidslipoproteïen
LDL-c	lae digtheidslipoproteïencholesterol
LMI	liggaamsmassa-indeks
Lp(a)	lipoproteïen(a)
LPL	lipoproteïenlipase
lys	lisien
m	meter
μg/mg	mikrogram per milligram
M	mol
μM	mikromol
mg	milligram
MgCl ₂	magnesiumchloried
mg/dL	milligram per desiliter
mg/mL	milligram per milliliter
μg/mL	mikrogram per milliliter
mg/kg/dag	milligram per kilogram per dag
mg/L	milligram per liter
MI	miokardiale infarksie
min	minute
MJ	megajoule
mL	milliliter
mm	millimeter

mm Hg	milliliter kwik
μ l	mikroliter
μ mol	mikromol
mmol	millimol
mmol/L	millimol per liter
mol/L	mol per liter
m-RNA	boodskapper-ribonukleïensuur
MT	mortaliteitstempo
NAC	N-asetielsisteïen
NaCl	natriumchloried
NaH_2PO_4	natriumdiwaterstofofortofosfaat
NaOH	natriumhidroksied
NBT	stikstofblou tetrazolium
ng/mL	nanogram per milliliter
NIDDM	nie-insulienafhanklike diabetes mellitus
NL	normolipidemies
nm	nanometer
n-3 PUFA	n-3 poli-onversadigde vetsure
opm	omwentelinge per minuut
%	persentasie
PAI	plasminogeenaktiveerderinhibeerder
PAI-akt	plasminogeenaktiveerderinhibeerder-aktiwiteit
PCR	polimerase kettingreaksie
PG	proteoglikane
PL	fosfolipiede
pmol	pikomol
pro	prolien
PT	protrombien
PU vir CHO	Potchefstroomse Universiteit vir Christelike Hoër Onderwys
RIA	radio-immunologiese metode
RNA	ribonukleïensuur
r-apo(a)	rekombinante apo(a)
SA	Suid-Afrika
SA	standaardafwyking
SBD	sistoliese bloeddruk
SDS PAGE	SDS-poli-akrielamied-elektroforese
ser	serien
SK	streptokinase
Taq	<u>Termus aquaticus</u> (bakterium)
TC	totale cholesterol
TG	triglisieriede
TGF- β	transformerende groeifaktor-beta
TP	totale proteïen
tPA	weefselplasminogeenaktiveerder
tPA-akt	weefselplasminogeenaktiveerder-aktiwiteit
tPA-Ag	weefselplasminogeenaktiveerder-antigeen

UK
UPA

urokinase
urokinase plasminogeenaktiveerder

val
VLDL-c
VLDL-TG
VS
VSA
VVS

valien
baie lae digtheidslipoproteïencholesterol
baie lae digtheidslipoproteïen-triglisieriede
vetsure
Verenigde State van Amerika
vrye vetsure

BEDANKINGS

- * Aan God, wat aan my die krag gegee het om hierdie projek aan te pak en deur te voer, vir Sy genade en liefde
- * Aan my ouers en susters, wie se belangstelling en motivering opreg waardeer word.
- * Prof Esté Vorster, vir al die hulp en leiding, sowel as ondersteuning. Besondere dank ook vir al die deure wat sy vir my oopgemaak het, en die ervarings waarin sy my laat deel het. Die finansiële ondersteuning word ook hoog op prys gestel.
- * Prof Christine Venter en doktor Nelly Silvis, vir hulle voortdurende belangstelling en ondersteuning.
- * Aan Welma Oosthuizen 'n spesiale dankwoord Haar motivering, belangstelling en hulp met die uiteindelijke samestelling van die verhandeling, sal altyd onthou word.
- * Johann Jerling, Derick Veldman en Anesta Verster, vir hulle belangstelling en hulp met die bepalings.
- * Suster Chrissie Lessing, vir die bekwame en professionele manier waarop sy die pasiënte hanteer het, en haar moeite met die voorbereiding en opberging van die monsters.
- * Die Stigting vir Navorsingsontwikkeling, vir die finansiële ondersteuning.
- * Die Statistiese Konsultasiediens van die PU vir CHO, wat die statistiese verwerking van die data hanteer het.
- * Prof Hayward Vermaak en die laboratoriumtegnici van die Departement Chemiese Patologie aan die Universiteit van Pretoria, vir die lipogrambepalings, wat telkens noukeurig en vinnig afgehandel is.
- * Prof Nico Malan, vir sy bereidwilligheid om as medeleier op te tree. Dit word hoog op prys gestel.
- * Oom Cobus, tannie Wilma en Tonya, vir hulle ondersteuning, belangstelling en humor tydens die skryf van die verhandeling. Hulle het waarlik gehelp om perspektief te behou.
- * Laaste, maar definitief nie die minste nie, vir Riaan. Sy ondersteuning, trooswoorde wanneer molshope vir berge geword het, bereidwilligheid vervoer te verskaf, en sy troue liefde deur die hele proses, het die wa deur die drif help trek.

KONGRESVOORDRAGTE

Die resultate van hierdie studie is reeds op die volgende kongresse voorgedra:

1. Die jaarkongres van die Fisiologiese Vereniging van Suidelike Afrika. Klub Mykonos, Langebaan. 15-18 September 1992.
2. Die kongres van die Suid Afrikaanse Akademie vir Wetenskap en Kuns. Afdeling Biologie. Universiteit van Suidelike Afrika, Pretoria. 21-22 Junie 1993.

BIBLIOGRAFIE

- ALBERS, J.J., ADOLPHSON, J.L. & HAZZARD, W.R. 1977. Radioimmunoassay of human plasma Lp(a)lipoprotein. *Journal of Lipid Research*, 18:331-338.
- ALBERS, J.J., CABANA, V.G., WARNICK, G.R. & HAZZARD, W.R. 1975. Lp(a) lipoprotein: Relationship to sinking pre- β lipoprotein, hyperlipoproteinemia, and apolipoprotein B. *Metabolism*, 24(9):1047-1054.
- ALBERS, J.J., MARCARINA, S.M. & LODGE, M.S. 1990. The unique lipoprotein (a): Properties and immunochemical measurement. *Clinical Chemistry*, 36(12):2019-2026.
- ALBERS, J.J., TAGGART, H.McA., APPLEBAUM-BOWDEN, D., HAFFNER, S., CHESTNUT, C.H. & HAZZARD, W.R. 1984. Reduction of lecithin-cholesterol acyltransferase, apolipoprotein D and the Lp(a) lipoprotein with the anabolic steroid stanozolol. *Biochimica et Biophysica Acta*, 795:293-296.
- ALBERS, J.J., WAHL, P. & HAZZARD, W.R. 1974. Quantitative genetic studies of the human plasma Lp(a) lipoprotein. *Biochemical Genetics*, 11(6):475-486.
- ALESSI, M.C., PARRA, H.J., JOLY, P., VU-DAC, N., BARD, J.M. & JUHAN-VAGUE, I. 1990. The increased plasma Lp(a):B lipoprotein particle concentration in angina pectoris is not associated with hypofibrinolysis. *Clinica Chimica Acta*, 188:119-128.
- ANONIEM (DIREKTEUR-GENERAAL). s.a. Gids vir Genetiese Afwykings: Hiperlipidemie. Genetiese Dienste, Departement van Gesondheid, Welsyn en Pensioene. Pretoria, p.1-8.
- ANONIEM. 1991a. Lipoprotein(a). *The Lancet*, 337:397-398.
- ANONIEM. 1991b. Lipoprotein(a) and diabetes (Editorial). *Diabetes care*, 14(4):347-349.
- ANONIEM. 1992. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 9(suppl):1-12.
- ARAUZ, C., LACKNER, C. & RAMIREZ, L.C. 1990. Lipoprotein(a) levels in diabetic patients and its correlation with the metabolic control (abstrak). *Diabetes*, 39:64A.
- ARMSTRONG, V.W., CREMER, P., EBERLE, E., MANTRE, A., SCHULZE, F., WIELAND, H., KREUZER, H. & SEIDEL, D. 1986. The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis: dependance on serum LDL levels. *Atherosclerosis*, 62:249-257.

ARMSTRONG, V.W., HERRACH, B., ROBENEK, H., HELMBOLD, M., WALLI, A.K. & SEIDEL, D. 1990. Heterogeneity of human lipoprotein Lp(a): cytochemical and biochemical studies on the interaction of two Lp(a) species with the LDL-receptor. *Journal of Lipid Research*, 31:429-441.

ARMSTRONG, V.W., SCHLEEF, J., THIERY, J., MUCHE, R., SCHUFF-WERNER, P., EISENHAUER, T. & SEIDEL, D. 1989. Effect of HELP-LDL-apheresis on serum concentrations of human lipoprotein(a): kinetic analysis of the post-treatment return to baseline levels. *European Journal of Clinical Investigation*, 19:235-240.

ARMSTRONG, V.W., WALLI, A.K. & SEIDEL, D. 1985. Isolation, characterization and uptake in human fibroblasts of an apo(a)-free lipoprotein obtained on reduction of lipoprotein(a). *Journal of Lipid Research*, 26:1314-1323.

ASPLUND-CARLSON, A., HAMSTEN, A., WIMAN, B. & CARLSON, L.A. 1993. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity and VLDL triglyceride concentration, insulin levels and insulin sensitivity: studies in randomly selected normo- and hypertriglyceridaemic men. *Diabetologia*, 36:817-825.

ASSMANN, G. 1993. Lipid metabolism disorders and coronary heart disease: Primary prevention, diagnosis and therapy guidelines for general practice. Second Edition. MMV Medizin Verlag.

ASSMANN, G., LEWIS, B., MANCINI, M. & STEIN, Y. (Co-chairmen). 1988. The recognition and management of hyperlipidaemia in adults: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*, 9:571-600.

AUSTIN, A., WARTY, V., JANOSKY, J. & ARSLANIAN, S. 1993. The relationship of physical fitness to lipid and lipoprotein(a) levels in adolescents with IDDM. *Diabetes Care*, 16(2):421-425.

AUWERX, J., BOUILLON, R., COLLEN, D. & GEBOERS, J. 1988. Tissue-type plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor in diabetes mellitus. *Arteriosclerosis*, 8:68-72.

AZNAR, J., ESTELLÉS, A., BRETÓ, M., ESPAÑA, F. & ALÓS, T. 1992. Euglobulin clot lysis induced by tissue-type plasminogen activator is reduced in subjects with increased levels of lipoprotein(a) (abstrak). *Fibrinolysis*, 6 (suppl 2):74.

BALFE, D.L., STEINBERG, W.J. & KÜSTNER, H.G.N. 1988. Comparison of the decline in the ischaemic heart disease mortality rate in the RSA with that in other Western Countries. *South African Medical Journal*, 74:551-553.

BALLEISEN, L., BAILEY, J., EPPING, P-H., SCHULTE, H. & VAN DE LOO, J. 1985. Epidemiological study on factor V11, factor V111, and fibrinogen in an industrial population: 1. Baseline data on the relation to age, gender, bodyweight, smoking, alcohol, pill-using, and menopause. *Thrombosis and Haemostasis*, 54(2):475-479.

BARBAGALLO, C.M., ARENA, M.R., AMATO, S., MARINO, G., LABISI, M., RAO, A.C., BARBAGALLO, M., CUPIDI, G.F. & NOTARBARTOLO, A. 1990. Apolipoprotein profile in type II diabetic patients with and without coronary heart disease. *Acta diabetologia*, 27:371-377.

BARRETT-CONNOR, E. & BUSH, T.L. 1991. Estrogen and coronary heart disease in women. *Journal of the American Medical Association*, 265(14):1861-1867.

BAS LEERINK, C., DUIF, P.F.C.C.M., GIMPEL, J.A., BOUMA, B.N. & VAN RIJN, H.J.M. 1992. Lysine-binding heterogeneity of Lp(a): consequences for fibrin binding and inhibition of plasminogen activation. *Thrombosis and Haemostasis*, 68(2):185-188.

BENDITT, E.P. & SCHWARTZ, S.M. 1988. Blood vessels. (In: Rubin, E., Farber, J.L., eds. Pathology. First Edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Company. p 479-480.)

BERG SCHMIDT, E., KLAUSEN, I.C., KRISTENSEN, S.D., LERVANG, H-H., FAERGEMAN, O. & DYERBERG, J. 1991. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on Lp(a). *Clinica Chimica Acta*, 198:271-278.

BERG, K. 1963. A new serum type system in man - The Lp system. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*, 59(3):369-382.

BERG, K. 1991. Genetics and clinical importance of Lp(a) lipoprotein. *Atherosclerosis Review*, 23:63-75.

BERG, K. 1992. Lp(a) lipoprotein: An important genetic risk factor for atherosclerosis. *Monographs in Human Genetics*, 14:189-207.

BERG, K. & LEREN, T.P. 1989. Unchanged serum lipoprotein(a) concentrations with lovastatin. *The Lancet*, 2:812.

BERSOT, T.P., INNERARITY, T.L., PITAS, R.E., RALL, S.C., WEISGRABER, K.H. & MAHLEY, R.W. 1986. Fat feeding in humans induces lipoproteins of density less than 1.006 that are enriched in apolipoprotein(a) and that cause lipid accumulation in macrophages. *Journal of Clinical Investigation*, 77:622-630.

BIHARI-VARGA, M., GRUBER, E., ROTHENEDER, M., ZECHNER, R. & KOSTNER, G.M. 1988. Interaction of lipoprotein Lp(a) and low density lipoprotein with glycosaminoglycans from human aorta. *Arteriosclerosis*, 8:851-857.

- BILHEIMER, D.W., GRUNDY, S.M., BROWN, M.S. & GOLDSTEIN, J.L. 1983. Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low-density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 80:4124-4128.
- BIMMERMANN, A., BOERSCHMANN, C., SCHWARTZKOPFF, W., VON BAEYER, H. & SCHLEICHER, J. 1991. Effective therapeutic measures for reducing lipoprotein(a) in patients with dyslipidemia: Lipoprotein(a) reduction with sustained-release bezafibrate. *Current Therapeutic Research*, 49(4):635-642.
- BLACK, I.W. & WILCKEN, D.E.L. 1992. Decreases in apolipoprotein(a) after renal transplantation: implications for lipoprotein(a) metabolism. *Clinical Chemistry*, 38(3):353-357.
- BOERWINKLE, E., MENZEL, H.J., KRAFT, H.G. & UTERMANN, G. 1989. Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait. III. Contribution of Lp(a) glycoprotein phenotypes to normal lipid variation. *Human Genetics*, 82:73-78.
- BOURNE, D.E., RIP, M.R. & SAYED, A.R. 1987. Decline in ischaemic heart disease mortality in South Africa, 1978-1984. *South African Medical Journal*, 72:87-88.
- BRESLOW, J.L. 1989. Genetic basis of lipoprotein disorders. *Journal of Clinical Investigation*, 84:373-380.
- BRINK, P.A., BRINK, L.T., TORRINGTON, M. & BESTER, A.J. 1990. Linkage study of the low-density lipoprotein-receptor gene and cholesterol levels in an Afrikaner family: Quantitative genetics and identification of a minor founder effect. *South African Medical Journal*, 77:292-296.
- BROWN, D.L., PHILLIPS, D.R., DOMSKY, C.H. & CHARO, I.F. 1989. Synthesis and expression of the fibroblast fibronectin receptor in human monocytes. *Journal of Clinical Investigation*, 84:366-370.
- BROWN, M.S. & GOLDSTEIN, J.L. 1987. Teaching old dogmas new tricks. *Nature*, 330:113-114.
- BROWNLIE, M. & CERAMI, A. 1981. The biochemistry of the complications of diabetes. *Annual Review of Biochemistry*, 50:385-432.
- BRUCKERT, E., DAVIDOFF, P., GRIMALDI, A., TRUFFERT, J., GIRAL, P., DOUMITH, R., THERVET, F. & DE GENNES, J.L. 1990. Increased serum levels of lipoprotein(a) in diabetes mellitus and their reduction with glycemic control. *Journal of the American Medical Association*, 263(1):35-36.

BØRRENSEN, A.L., BERG, K., DAHLEN, G., GILLNÄS, T. & ERICSON, C. 1981. The effect of gemfibrozil on human serum apolipoproteins and on serum reserve cholesterol binding capacity (SRCBC). *Artery*, 9(1):77-86.

CHMIELEWSKA, J., RÅNBY, M. & WIMAN, B. 1983. Evidence for a rapid inhibitor to tissue plasminogen activator in plasma. *Thrombosis Research*, 31:427-436.

COLDITZ, G.A., WILLETT, W.C., STAMPFER, M.J., ROSNER, B., SPEIZER, F.E. & HENNEKENS, C.H. 1987. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *The New England Journal of Medicine*, 316:1105-1110.

COLLEN, D. 1980. On the regulation and control of fibrinolysis: Edward Kowalski Memorial Lecture. *Thrombosis and Haemostasis*, 43:77-89.

COLLEN, D. & LIJNEN, H.R. 1990. The Fibrinolytic Enzyme System. (*In: Sawaya, R., eds. Fibrinolysis and the central nervous system. Philadelphia: Hanley & Belfus Inc. p 14-25.*)

COLWELL, J.A. 1993. Vascular thrombosis in type II diabetes mellitus. *Diabetes*, 42:8-11.

CORSETTI, J.P., STERRY, J.A., SPARKS, J.D., SPARKS, C.E. & WEINTRAUB, M. 1991. Effect of weight loss on serum lipoprotein(a) concentrations in an obese population. *Clinical Chemistry*, 37(7):1191-1195.

COUPER, J.J., BATES, P.J., COCCIOLONE, R., MAGAREY, A.M., BOULTON, T.J.C., PENFOLD, J.L. & RYALL, R.G. 1993. Association of lipoprotein(a) with puberty in IDDM. *Diabetes Care*, 16(6):869-873.

CRAIGHEAD, J.E. 1988. Diabetes. (*In: Rubin, E., Farber, J.L., eds. Pathology. First Edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Company. p 1164-1177.*)

DAGEN, M.M., PACKARD, C.J. & SHEPHERD, J. 1991. A comparison of commercial kits for the measurement of lipoprotein(a). *Annual Clinical Biochemistry*, 28:359-364.

DAHLEN, G.H. 1991. Lipoprotein(a), atherosclerosis and thrombosis. *Progress in Lipid Research*, 30(2/3):189-194.

DAHLEN, G.H., ATTAR, M., GUYTON, J.R., KAUTZ, J.A. & GOTTO, A.M. 1983. Lipoprotein(a) and coronary artery disease (abstrak). *Arteriosclerosis*, 3(5):478a.

DAHLEN, G.H., GUYTON, J.R., ATTAR, M., FARMER, J.A., KASUTZ, J.A. & GOTTO, A.M. 1986. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other

lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation*, 74(4):758-765.

DALLONGEVILLE, J., ROY, M., LEBOEUF, N., XHIGNESSE, M., DAVIGNON, J. & LUSSIER-CACAN, S. 1991. Apolipoprotein E polymorphism association with lipoprotein profile in endogenous hypertriglyceridemia and familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 11:272-278.

DAMJANOV, I. 1988. Development and genetic diseases. (*In*: Rubin, E., Farber, J.L., eds. Pathology. First Edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Company. 224 p.)

DAVIDOFF, P., BRUCKERT, E., GRIMALDI, A., TRUFFERT, J., DE GENNES, J.L. & THERVET, F. 1989. Lipoprotein(a) level in type 1 diabetes (abstrak). *Diabetes*, 38(suppl 2):70A.

DAWSON, S. & HENNEY, A. 1992. The status of PAI-1 as a risk factor for arterial and thrombotic disease: A review. *Atherosclerosis*, 95:105-117.

DE KNIJFF, P., KAPTEIN, A., BOOMSMA, D., PRINCEN, H.M.G., FRANTS, R.R. & HAVEKES, L.M. 1991. Apolipoprotein E polymorphism affects plasma levels of lipoprotein(a). *Atherosclerosis*, 90:169-174.

DEAN, J.D., BISHOP, A., MORGAN, R., CARDON, G., OWENS, D.R. & REES, A. 1992. Lipoprotein(a) in non-insulin dependant diabetes mellitus. *Diabetes Nutrition and Metabolism*, 5:95-98.

DEFESCHE, J.C., VAN DE REE, M.A., KASTELEIN, J.J.P., VAN DIERMEN, D.E., JANSSENS, N.W.E., VAN DOORMAAL, J.J. & HAYDEN, M.R. 1992. Detection of the pro⁶⁶⁴-leu mutation in the low-density lipoprotein receptor and its relation to lipoprotein(a) levels in patients with familial hypercholesterolemia of Dutch ancestry from The Netherlands and Canada. *Clinical Genetics*, 42(6):273-280.

DIEPLINGER, H., LACKNER, C., KÖNIG, P. & UTERMANN, G. 1990. Increased plasma lipoprotein(a) levels in patients with end-stage renal disease (abstrak). *Arteriosclerosis*, 10(5):860a.

DIEPLINGER, H., LACKNER, C., KRONENBERG, F., SANDHOLZER, C., LHOTTA, K., HOPPICHLER, F., GRAF, H. & KÖNIG, P. 1993. Elevated plasma concentrations of lipoprotein(a) in patients with end-stage renal disease are not related to the size polymorphism of apolipoprotein(a). *Journal of Clinical Investigation*, 91:397-401.

EATON, D.L., FLESS, G.M., KOHR, W.J., MCLEAN, J.W., XU, Q.T., MILLER, C.G., LAWN, R.M. & SCANU, A.M. 1987. Partial amino acid sequence of apolipoprotein(a)

shows that it is homologous to plasminogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 84:3224-3228.

EDELBERG, J.M. & PIZZO, S.V. 1991. Lipoprotein(a) inhibits plasminogen activation in a template dependant manner. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 2:759-764.

EDELBERG, J.M., GONZALEZ-GRONOW, M. & PIZZO, S.V. 1989. Lipoprotein(a) inhibits streptokinase-mediated activation of human plasminogen. *Biochemistry*, 28:2370-2374.

EDELBERG, J.M., GONZALEZ-GRONOW, M. & PIZZO, S.V. 1990. Lipoprotein(a) inhibition of plasminogen activation by tissue-type plasminogen activator. *Thrombosis Research*, 57:155-162.

EHNHOLM, C., GAROFF, H., RENKONEN, O. & SIMONS, K. 1972. Protein and carbohydrate composition of Lp(a)lipoprotein from human plasma. *Biochemistry*, 11(17):3229-3232.

EHNHOLM, C., JAUHAINEN, M. & METSO, J. 1990. Interaction of lipoprotein(a) with fibronectin and its potential role in atherogenesis. *European Heart Journal*, II, (suppl E):190-195.

EISENBERG, S. 1984. High density lipoprotein metabolism. *Journal of Lipid Research*, 25:1017-1046.

EMI, M., WU, L.L., ROBERTSON, M.A., MYERS, R.L., HEGELE, R.A., WILLIAMS, R.R., WHITE, R. & LALOUEL, J-M. 1988. Genotyping and sequence analysis of apolipoprotein E isoforms. *Genomics*, 3:373-379.

ERNST, E. 1992a. Fibrinogen, a cardiovascular risk factor. *Clinical Hemorheology*, 12:805-816.

ERNST, E. 1992b. Lowering fibrinogen therapeutically. (*In*: Ernst, E., Koenig, W., Lowe, G.D.O, Meade, T.W., *eds*. Fibrinogen; a new cardiovascular risk factor. First Edition. Austria: Blackwell.MZV. p 358-361)

ETINGIN, O.R., HAJJAR, D.P., HAJJAR, K.A., HARPEL, P.C. & NACHMAN, R.L. 1991. Lipoprotein(a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells: a potential mechanism in thrombogenesis. *The Journal of Biological Chemistry*, 266(4):2459-2465.

EZRATTY, A., SIMON, D., FLESS, G., SCANU, A. & LOSCALZO, J. 1991. Lipoprotein(a) inhibits plasminogen binding to platelets. *Clinical Research*, 39(2):198a.

- FARISH, E., ROLTON, H.A., BARNES, J.F. & HART, D.M. 1991. Lipoprotein(a) concentrations in postmenopausal women taking norethisterone. *British Medical Journal*, 303:694.
- FARMER, J.A., BALLANTYNE, C.M., FRAZIER, O.H., RADOVANCEVIC, B., PAYTON-ROSS, C., PATSCH, W., MORRISSET, J.D., GOTTO, A.M. & YOUNG, J.B. 1991. Lipoprotein(a) and apolipoprotein changes after cardiac transplantation. *Journal of American College Cardiology*, 18:926-930.
- FLESS, G.M., ROLIH, C.A. & SCANU, A.M. 1984. Heterogeneity of human plasma lipoprotein(a). Isolation of the lipoprotein subspecies and their apoproteins. *The Journal of Biological Chemistry*, 259(18):11470-11478.
- FLESS, G.M., ZUMMALLEN, M.E. & SCANU, A.M. 1986. Physico-chemical properties of apolipoprotein(a) and lipoprotein(a-) derived from the association of human plasma lipoprotein(a). *The Journal of Biological Chemistry*, 261(19):8712-8718.
- FLOREN, C-H., ALBERS, J.J. & BIERMAN, E.L. 1981. Uptake of Lp(a) lipoprotein by cultured fibroblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 102(2):636-639.
- FOSTER, D.W. 1989. Diabetes mellitus. (In: Schriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., Valle, D., eds. *The metabolic basis of inherited disease*. Sixth Edition. USA. McGraw-Hill Information Services Company. p 378-397.)
- FRANK, S.L., KLISAK, I., SPARKES, R.S., MAHANDAS, T., TOMLINSON, J.E., MCLEAN, J.W., LAWN, R.M. & LUSIS, A.J. 1988. The apolipoprotein(a) gene resides on human chromosome 6q 26-27, in close proximity to the homologous gene for plasminogen. *Human Genetics*, 79:352-356.
- FRICK, M.H., DAHLEN, G., BERG, K., VALLE, M. & HEKALI, P. 1978. Serum lipids in angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Chest*, 73:62-65.
- FRICK, M.H., ELO, O., HAAPA, K., HANONEN, O.P., HEINSALMI, P., HELO, P., HUTTUNEN, J.K., KAITANIEMI, P., KOSKINEN, P., MANNINEN, V., MäENPää, H., MälKöNEN, M., MäNTTäRI, M., NORDA, S., PASTERNAK, A., PIKKARAINEN, J., ROMA, M., SJöBLom, T., NIKKILä, E.A. 1987. Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. *New England Journal of Medicine*, 37(20):1237-1245.
- GAGNé, C., MOORJANI, S., BRAN, D., TOUSSAINT, M. & LUPIEN, P-J. 1979. Heterozygous familial hypercholesterolemia: relationship between plasma lipids, lipoproteins, clinical manifestations and ischaemic heart disease in men and women. *Atherosclerosis*, 43:13-24.

GANDA, O.P. & ARKIN, C.F. 1992. Hyperfibrinogenemia: A major determinant of vascular complications in diabetes. (In: Ernst, E., eds. Fibrinogen: A new cardiovascular risk factor. First Edition. Vienna:Blackwell MZV. p 254-258.)

GAUBATZ, J.W., CHARI, M.V., NAVA, M.L., GUYTON, J.R. & MORRISSETT, J.D. 1987. Isolation and characterization of the two major apoproteins in human lipoprotein (a). *Journal of Lipid Research*, 28:69-79.

GAUBATZ, J.W., GHANEM, K.I., GUEVERA, J., NAVA, M.L., PATSCH, W., MORRISSETT, J.D. 1990. Polymorphic forms of human apolipoprotein(a): inheritance and relationship of their molecular weight to plasma levels of lipoprotein(a). *Journal of Lipid Research*, 31:603-613.

GAUBATZ, J.W., HEIDEMAN, C., GOTTO, A.M., MORRISSETT, J.D. & DAHLEN, G.H. 1983. Human plasma lipoprotein(a): structural properties. *The Journal of Biological Chemistry*, 258(7):4582-4589.

GAVISH, D. & BRESLOW, J.L. 1991. Lipoprotein(a) reduction by N-acetylcysteine. *The Lancet*, 337:203-204.

GAVISH, D., AZROLAN, N. & BRESLOW, J.L. 1989. Plasma Lp(a) concentration is inversely correlated with the ratio of kringle iv/kringle v encoding domains in the apo(a)-gene. *Journal of Clinical Investigation*, 84:2021-2027.

GENEST, J., JENNER, J.L., MCNAMARA, J.R., ORDOVAS, J.M., SILBERMAN, S.R., WILSON, P.W.F. & SCHAEFER, E.F. 1991. Prevalance of lipoprotein(a) (Lp(a)) excess in coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*, 67(13):1039-1045.

GENEST, J.J., MCNAMARA, J.R., ORDOVAS, J.M., MARTIN-MUNLEY, S., JENNER, J.L., MILLAR, J., SALEM, D.N. & SCHAEFER, E.J. 1990. Effect of elective hospitalization on plasma lipoprotein cholesterol and apolipoproteins A-1, B and Lp(a). *The American Journal of Cardiology*, 65:677-679.

GHISELLI, G., GADDI, A., BAROZZI, G., CIAROCCHI, A. & DESCOVICH, G. 1992. Plasma lipoprotein(a) concentration in familial hypercholesterolemic patients without coronary heart disease. *Metabolism*, 41(8):833-838.

GIAVARINA, D., DORIZZI, R., GIAVARINA, M. & SCHIAVAN, R. 1992. Age-related correlations between weight and lipoprotein(a) concentrations. *Clinical Chemistry*, 38(7):1386.

GLUECK, C.J., GLUECK, H.I., TRACY, T., SPEIRS, J., McCRAY, C. & STROOP, D. 1993. Relationships between lipoprotein(a), lipids, apolipoproteins, basal and stimulated fibrinolytic regulators, and D-dimer. *Metabolism*, 42(2):236-246.

GOLDSTEIN, J.L. & BROWN, M.S. 1984. Progress in understanding the LDL receptor and HMG-CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol. *Journal of Lipid Research*, 25:1450-1461.

GOLDSTEIN, J.L. & BROWN, M.S. 1987. Regulation of low-density lipoprotein receptors: implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Circulation*, 76(3):504-507.

GONEN, B., BAENZIGER, J., SCHONFELD, G., JACOBSON, D. & FARRAR, P. 1981. Nonenzymatic glycosylation of low density lipoproteins *in vitro*: effects on cell-interactive properties. *Diabetes*, 30:875-878.

GONZALEZ-GRONOW, M., EDELBERG, J.M. & PIZZO, S.V. 1989. Further characterization of the cellular plasminogen binding site: Evidence that plasminogen 2 and lipoprotein(a) compete for the same site. *Biochemistry*, 28:2374-2377.

GOTTO, A.M., CARLSON, L.A., ILLINGWORTH, D.R. & THOMPSON, G.R. 1991. Clinician's manual on hyperlipidaemia 1991-1992. London: Science Press. 10 p.

GREY, S.V. & MEYER, B.J. 1988. Die bloedplaatjies. Hemostase. (In: Meyer, B.J., Meij, H.S., Labuschagne, C.J.J., Theron, J.J., Grey, S.V., Stewart, R.I., Pitout, M.J., Van Papendorp, D.H., Brown, J.M.M., Smit, Z.M., Seegers, J.C., Meyer, A.C., Haag, M., eds. Die fisiologiese basis van geneeskunde. Vierde Uitgawe. Pretoria: Opvoedkundige Uitgewery. p 27.9.)

GRINSTEAD, G.F. 1990. Lipoprotein(a): Review and update. *AACC Lipids and Lipoproteins Division Newsletter: The Fats of Life*, iv(i):2-8.

GRINSTEAD, G.F. & ELLEFSON, R.D. 1988. Heterogeneity of lipoprotein Lp(a) and apolipoprotein(a). *Clinical Chemistry*, 34(6):1036-1040.

GRIS, J-C., SCHVED, J-F., FEUGEAS, O., AGUILAR-MARTINEZ, P., ARNAUD, A., SANCHEZ, N. & SARLAT, C. 1990. Impact of smoking, physical training and weight reduction on FVII, PAI-1 and hemostatic markers in sedentary men. *Thrombosis and Haemostasis*, 64(4):516-520.

GRUNDY, S.M., MOK, H.Y.I., ZECH, L. & BERMAN, M. 1981. Influence of nicotinic acid on metabolism of cholesterol and triglycerides in man. *Journal of Lipid Research*, 22:24-36.

GUILLAUSSEAU, P-J., PEYNET, J., CHANSEN, P., LEGRAND, A., ALTMAN, J-J., POUPON, J., N., GUYEN, M., ROUSSELÉT, F. & LUBETZKI, J. 1992. Lipoprotein(a) in diabetic patients with and without chronic renal failure. *Diabetes Care*, 15(8):976-979.

GUO, H-C., CHAPMAN, M.J., BRUCKERT, E., FARRIAUX, J-P. & DE GENNES, J-L. 1991. Lipoprotein Lp(a) in homozygous familial hypercholesterolemia: density profile, particle heterogeneity and apolipoprotein(a) phenotype. *Atherosclerosis*, 31:69-83.

GURAKER, A., HOEG, J.M., KOSTNER, G., PAPADOPOULOS, N.M. & BRYAN BREWER, H. 1985. Levels of lipoprotein Lp(a) decline with neomycin and niacin treatment. *Atherosclerosis*, 57:293-301.

GUYTON, A.C. 1986. Insulin, glucagon, and diabetes mellitus. (*In: Guyton, A.C. eds. Textbook of Medical Physiology. Seventh Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company. p 933-934.*)

GUYTON, J.R., DAHLEN, G.H., PATSCH, W., KAUTZ, J.A. & GOTTO, A.M. 1985. Relationship of plasma lipoprotein Lp(a) levels to race and to apolipoprotein B. *Arteriosclerosis*, 5(3):265-272.

HAFFNER, S.M., GRUBER, K.K., MORALES, P.A., HAZUDA, H.P., VALDEZ, R.A., MITCHELL, B.D. & STERN, M.P. 1992. Lipoprotein(a) concentrations in Mexican Americans and non-Hispanic Whites: The San Antonio Heart Study. *American Journal of Epidemiology*, 136(9):1060-1068.

HAFFNER, S.M., TUTTLE, K.R. & RAINWATER, D.L. 1991. Decrease of lipoprotein(a) with impaired glycemic control in IDDM subjects. *Diabetes Care*, 14(4):302-307.

HAJJAR, K.A., GAVISH, D., BRESLOW, J.L. & NACHMAN, R.L. 1989. Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature*, 339:303-305.

HALVORSEN, S., SKIØNSBERG, O.H., BERG, K. & GODAL, H.C. 1992a. Does Lp(a) lipoprotein inhibit the fibrinolytic system? (abstrak). *Fibrinolysis*, 6(suppl 2):73.

HALVORSEN, S., SKIØNSBERG, O.H., BERG, K. & GODAL, H.S. 1992b. Does Lp(a) lipoprotein inhibit the fibrinolytic system? *Thrombosis Research*, 68:223-232.

HANIS, C.L., HEWETT-EMMETT, D., DOUGLAS, T.C., BERTIN, T.K. & SCHULL, W.J. 1991. Effects of the apolipoprotein E polymorphism on levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins among Mexican-Americans in Starr County, Texas. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 11:362-370.

HARKES, L., JÜRGENS, G., HOLASEK, A. & VAN BERKEL, T.J.C. 1988. *In vivo* studies on the binding sites for lipoprotein(a) on parenchymal and non-parenchymal rat liver cells. *FEBS letters*, 227(1):27-31.

- HARPEL, P. 1992. Interactions between lipoprotein(a), fibrin and other components of the fibrinolytic system (abstrak). *Fibrinolysis*, 6 (suppl 2):21.
- HARPEL, P.C. & BORTH, W. 1992. Fibrin, lipoprotein(a), plasmin interactions: a model linking thrombosis and atherogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 667:233-238.
- HARPEL, P.C., CHANG, V.T. & BORTH, W. 1992. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein(a) to fibrin: a potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis, and sulfhydryl compound metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 89:10193-10197.
- HARPEL, P.C., GORDON, B.R. & PARKER, T.S. 1989. Plasmin catalyzes binding of lipoprotein(a) to immobilized fibrinogen and fibrin. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 86:3847-3851.
- HARVIE, N.R. & SCHULTZ, J.S. 1970. Studies of Lp-lipoprotein as a quantitative genetic trait. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 66(1):99-103.
- HASSTEDT, S.J. & WILLIAMS, R.R. 1986. Three alleles for quantitative Lp(a). *Genetic Epidemiology*, 3:53-55.
- HAVEKES, L., VERMEER, B.J., BRUGMAN, T. & EMEIS, J. 1981. Binding of Lp(a) to the low density lipoprotein receptor of human fibroblasts. *FEBS letters*, 131(2):169-173.
- HAVEL, R.J. 1989. Rationale for cholesterol lowering. *The American Journal of Medicine*, 87(suppl 4):4A-2S-4A-4S.
- HEGELE, R.A., FREEMAN, M.R., LANGER, A., CONNELLY, P.W. & ARMSTRONG, P.W. 1992. Acute reduction of lipoprotein(a) by tissue type plasminogen activator. *Circulation*, 85:2034-2038.
- HEINRICH, J., DIRKES-KERSTING, A., SCHUTTE, H. & ASSMANN, G. 1992. Effects of age, menopause and human growth hormone on variables of fibrinolysis. *Fibrinolysis*, 6(suppl 2):33-35.
- HEINRICH, J., SANDKAMP, M., KOKOTT, R., SCHULTE, H. & ASSMAN, G. 1991. Relationship of lipoprotein(a) to variables of coagulation and fibrinolysis in a healthy population. *Clinical Chemistry*, 37(11):1950-1954.
- HELLSTEN, G., BOMAN, K., HALLMANS, G. & DAHLEN, G. 1989. Lipids and endurance physical activity. *Atherosclerosis*, 75:93-94.

- HENDERSON, H.E., LANDON, S.V. & BERGER, G.M.B. 1987. Low-density lipoprotein-receptor gene haplotypes in Afrikaans-speaking patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Further evidence in support of a founder gene effect. *South African Medical Journal*, 71:218-220.
- HENRIKSSSEN, P., ANGELIN, B. & BERGLUND, L. 1992. Hormonal regulation of serum Lp(a) levels: Opposite effects after estrogen treatment and orchidectomy in males with prostatic carcinoma. *Journal of Clinical Investigation*, 89:1166-1171.
- HERVIO, L., CHAPMAN, J., THILLET, J., LOTAU, S. & ANGLÉS-CANO, E. 1992. The inhibition of fibrinolysis by lipoprotein(a) is determined by apo(a) isoform (abstrak). *Fibrinolysis*, 6(suppl 2):16.
- HIRAGA, T., HARADA, K., KOBAYASHI, T. & MURASE, T. 1992. Reduction of serum lipoprotein(a) using estrogen in a man with familial hypercholesterolemia. *Journal of the American Medical Association*, 267(17):2328.
- HOBBS, H.H., RUSSELL, D.W., BROWN, M.S. & GOLDSTEIN, J.L. 1990. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. *Annual Review of Genetics*, 24:133-170.
- HOEFLER, G., HARNONCOURT, F., PASCHKE, E., MIRTL, W., PFEIFFER, K.H. & KOSTNER, G.M. 1988. Lipoprotein Lp(a): a risk factor for myocardial infarction. *Arteriosclerosis*, 8:398-401.
- HOEG, J.M., GREGG, R.E. & BREWER, H.B. 1986a. An approach to the management of hyperlipoproteinemia. *Journal of the American Medical Association*, 255:512-521.
- HOEG, J.M., MAHER, M.B., BOU, E., ZECH, L.A., BAILEY, K.R., GREGG, R.E., SPRECHER, D.L., SUSSER, J.K., PILOUS, A.M. & BREWER, H.B. 1984. Normalization of plasma lipoprotein concentrations in patients with type II hyperlipoproteinemia by combined use of neomycin and niacin. *Circulation*, 70(6):1004-1011.
- HOEG, J.M., MAHER, M.B., ZECH, L.A., BAILEY, K.R., GREGG, R.E., LACKNER, K.J., FOJO, S.S., ANCHORS, M.A., BOJANOVSKI, M., SPRECHER, D.L. & BRYAN BREWER, H. 1986b. Effectiveness of mevinolin on plasma lipoprotein concentrations in type II hyperlipoproteinemia. *American Journal of Cardiology*, 57:933-939.
- HOFMANN, S.L., EATON, D.L., BROWN, M.S., MCCONATHY, W.J., GOLDSTEIN, J.L. & HAMMER, R.E. 1990. Overexpression of human low density lipoprotein receptors leads to accelerated catabolism of Lp(a) lipoprotein in transgenic mice. *Journal of Clinical Investigation*, 85:1542-1547.

- HORNSTRA, G. 1992. Vetzuren en hun metabolieten in gezondheid en ziekte. *Voeding*, 53(5):111-115.
- HORNSTRA, G., VAN HOUWELINGEN, A.C., KESTER, A.D.M. & SUNDRAM, K. 1991. A palm oil-enriched diet lowers serum lipoprotein(a) in normocholesterolemic volunteers. *Atherosclerosis*, 90:91-93.
- HOULSTON, R., QUINEY, J., MOUNT, J., WATTS, G.F. & LEWIS, B. 1988. Lipoprotein(a) and coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *The Lancet*, 2:405.
- HUISVELD, I.A., LEENEN, R., KOOY, V.D. K., HASPERS, J.E.H., SEIDELL, J.C., DEURENBERG, P., KOPPESCHAAR, H.P.F., MOSTERD, W.L. & BOUMA, B.N. 1990. Body composition and weight reduction in relation to antigen and activity of plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in overweight individuals. *Fibrinolysis*, 4(suppl 2):84-85.
- ILLINGWORTH, D.R. & BACON, S. 1989. Treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia with lipid-lowering drugs. *Arteriosclerosis Supplement I*, 9:1-121-1-134.
- ILLINGWORTH, D.R. & SEXTON, G.J. 1984. Hypocholesterolemic effects of mevinolin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *The Journal of Clinical Investigation*, 74:1972-1978.
- JASPAN, J.B. 1987. Monitoring and controlling the patient with non-insulin dependant diabetes mellitus. *Metabolism*, 36(2) (suppl 1):22-27.
- JAUHAINEN, M., KOSKINEN, P., EHNHOLM, C., FRICK, M.H., MÄNTTÄRI, M., MANNINEN, V. & HUTTUNEN, J.K. 1991a. Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk: a nested case-control study of the Helsinki Heart Study participants. *Atherosclerosis*, 89:59-67.
- JAUHAINEN, M., METSO, J., KOSKINEN, P. & EHNHOLM, C. 1991b. Characterization of the enzyme activity of human plasma lipoprotein(a) using synthetic peptide substrates. *Biochemical Journal*, 274:491-496.
- JENKINS, A.J., STEELE, J.S., JANUS, E.D. & BEST, J.D. 1991. Increased plasma apolipoprotein(a) levels in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes*, 40:787-790.
- JENKINS, T., NICHOLLS, E., GORDON, E., MENDELSON, D., SEFTEL, H.C. & ANDREW, M.J.A. 1980. Familial hypercholesterolemia - a common genetic disorder in the Afrikaans population. *South African Medical Journal*, 57:943-947.

JIAO, Y., MONASTERIO, J. & LI, J.F. 1992. Lipoprotein(a) interactions to several fibrinolytic factors and their plasma level changes due to age in healthy, coronary heart disease and stroke subjects. *Fibrinolysis*, 6(suppl 3):58-62.

JONES, P.H., GOTTO, A.M., POWNALL, H.J., PATSCH, W., HERD, J.A., FARMER, J.A., PAYTON-ROSS, C., COCANOUGHE, B., GHANEN, K.K. & MORRISSETT, J.D. 1991. Effect of gemfibrozil on plasma lipoprotein(a) levels in type IIa hyperlipoproteinemic subjects. *Atherosclerosis and thrombosis: Arteriosclerosis Council Abstracts*, 11:1432a.

JONES, S.L., CLOSE, C.F., MATTACK, M.B., JARRETT, R.J., KEEN, H. & VIBERTI, G.C. 1989. Plasma lipid and coagulation factor concentrations in insulin dependant diabetics with microalbuminuria. *British Medical Journal*, 298:487-490.

JOOSTE, P.L., BENADÉ, A.J.S. & ROSSOUW, J.E. 1986. Prevalence of familial hypercholesterolaemia in three rural South African Communities. *South African Medical Journal*, 69:548-551.

JUHAN-VAGUE, I., ROUL, C., ALESSI, M.C., ARDISSONE, J.P., HEIM, M. & VAGUE, P. 1989. Increased plasminogen activator inhibitor activity in non-insulin dependant diabetic patients- relationship with plasma insulin. *Thrombosis and Haemostasis*, 61:370-373.

JÜRGENS, G. & KÖLTRINGER, P. 1987. Lipoprotein(a) in ischemic cerebrovascular disease: A new approach to assessment of risk for stroke. *Neurology*, 37:513-515.

KANNEL, W.B., WOLF, P.A., CASTELLI, W.P. & D'AGOSTINO, R.B. 1987. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham Study. *Journal of the American Medical Association*, 258(9):1183-1186.

KAPELRUD, H., BANGSTAD, H-J., DAHL-JØRGENSEN, K., BERG, K. & HANSSON, K.F. 1991. Serum Lp(a) lipoprotein concentrations in insulin dependant diabetic patients with microalbuminuria. *British Medical Journal*, 303:675-678.

KARADI, I., KOSTNER, G.M., GRIES, A., NIMPF, J., ROMICS, L. & MALLE, E. 1988. Lipoprotein(a) and plasminogen are immunochemically related. *Biochimica et Biophysica Acta*, 960:91-97.

KAWADE, M., MAEDA, S., ABE, A. & YAMASHIRO, M. 1984. Alterations in plasma Lp(a) lipoprotein (Lp(a)) and acute phase proteins after surgical operation. *Clinical Chemistry*, 30(6):941.

KERVINEN, K., SAVOLAINEN, M.J. & KESÄNIEMI, Y.A. 1991. A rapid decrease in lipoprotein(a) levels after ethanol withdrawal in alcoholic men. *Life Sciences*, 48(22):2183-2188.

- KESÄNIEMI, Y.A. & GRUNDY, S.M. 1984a. Influence of gemfibrozil and clofibrate on metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in man. *Journal of the American Medical Association*, 251(17):2241-2246.
- KESÄNIEMI, Y.A. & GRUNDY, S.M. 1984b. Turnover of low density lipoproteins during inhibition of cholesterol absorption by neomycin. *Arteriosclerosis*, 4:41-48.
- KNIGHT, B.L., PERAMBELEN, Y.F.N., SOUTAR, A.K., WADE, D.P. & SEED, M. 1991. Catabolism of lipoprotein(a) in familial hypercholesterolaemic subjects. *Atherosclerosis*, 87:227-237.
- KNOPP, R.H. 1988. Cardiovascular effects of endogenous and exogenous sex hormones over a women's lifetime. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 158:1630-1643.
- KOJIMA, S., HARPEL, P.C. & RIFKIN, D.B. 1991. Lipoprotein(a) inhibits the generation of transforming growth factor β : an endogenous inhibitor of smooth muscle cell migration. *The Journal of Cell Biology*, 113(6):1439-1445.
- KÖLTRINGER, P. & JÜRGENS, G. 1985. A dominant role of lipoprotein(a) in the investigation and evaluation of parameters indicating the development of cervical atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 58:187-198.
- KOSCHINSKY, M.L., BEISIEGEL, U., HENNE-BRIUNS, D., EATON, D.L., LAWN, R.M. 1990. Apolipoprotein(a) size heterogeneity is related to a variable number of repeated sequences in its mRNA. *Biochemistry*, 29(5):640-644.
- KOSTNER, G.M. 1991. Lipoprotein-a and cell receptors. (In: Stein, O., Eisenberg, S., Stein, Y., eds. *Atherosclerosis ix. Proceedings of the Ninth International Symposium on Atherosclerosis*, Rosemont, Chicago, Illinois, USA, October 6-11, 1991. p 115-118.)
- KOSTNER, G.M. 1992. Standardization of Lp(a) assays. *Clinica Chimica Acta*, 211:191-194.
- KOSTNER, G.M., AVOGARO, P., CAZZOLATO, G., MARTH, E., BITTOLO-BON, G. & QUNICI, G.B. 1981. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 38:51-61.
- KOSTNER, G.M., GAVISH, D., LEOPOLD, B., BOLZANO, K., WEINTRAUB, M.S. & BRESLOW, J.L. 1989. HMG CoA Reductase Inhibitors lower LDL cholesterol without reducing Lp(a) levels. *Circulation*, 80:1313-1319.

- KOSTNER, G.M., VARGA, M.B., ROTHENEDER, M., GRUBER, E. & ZECHNER, R. 1986. Interaction of lipoprotein(a) with glycosaminoglycans: possible mechanism for its atherogenicity. *Arteriosclerosis*, 6(5):522a.
- KOTZE, M.J., LANGENHOVEN, E., WARNICH, L., DU PLESSIS, L. & RETIEF, A.E. 1991. The molecular basis and diagnosis of familial hypercholesterolaemia in South African Afrikaners. *Annual Human Genetics*, 55:115-121.
- KOTZE, M.J., LANGENHOVEN, E., WARNICH, L., DU PLESSIS, L., MARX, M.P., OOSTHUIZEN, C.J.J. & RETIEF, A.E. 1989. The identification of two low-density lipoprotein receptor gene mutations in South African familial hypercholesterolemia. *South African Medical Journal*, 76:399-401.
- KREMPLER, F. 1980. Metabolism of lipoprotein Lp(a). *Artery*, 8(2):151-156.
- KREMPLER, F., KOSTNER, G., BOLZANO, K. & SANDHOFER, F. 1978. Studies on the metabolism of the lipoprotein Lp(a) in man. *Atherosclerosis*, 30:57-65.
- KREMPLER, F., KOSTNER, G., BOLZANO, K. & SANDHOFER, F. 1979. Lipoprotein(a) is not a metabolic product of other lipoproteins containing apolipoprotein B. *Biochimica et Biophysica Acta*, 575:63-70.
- KREMPLER, F., KOSTNER, G.M., BOLZANO, K. & SANDHOFER, F. 1980. Turnover of lipoprotein(a) in man. *Journal of Clinical Investigation*, 65:1483-1490.
- KREMPLER, F., KOSTNER, G.M., ROSCHER, A., HASLAUER, F., BOLZANO, K. & SANDHOFER, F. 1983. Studies on the role of specific cell surface receptors in the removal of lipoprotein(a) in man. *Journal of Clinical Investigation*, 71:1431-1441.
- KRIS-ETHERTON, P.M., KRUMMEL, D., RUSSELL, M.E., DREAN, M., MACKEY, S., BORCHERS, J. & WOOD, P.D. 1988. National Cholesterol Education Program. The effect of diet on plasma lipids, lipoproteins, and coronary heart disease. *Journal of American Dietetic Association*, 88(11):1373-1400.
- KROON, A.A., DEMACKER, P.N.M. & STALENHOF, A.F.H. 1991. N-acetylcystein and serum concentrations of lipoprotein(a). *Journal of Internal Medicine*, 203:519-526.
- LABEUR, C., SHEPHERD, J. & ROSSENEU, M. 1990. Immunological assays of apolipoproteins in plasma: Methods and Instrumentation. *Clinical Chemistry*, 36(4):591-597.
- LAPLAUD, P.M., SABOUREAU, M., BEAUBATIE, L. & EL-OMARI, B. 1989. Seasonal variations of plasma lipids and lipoproteins in the hedgehog, an animal model for lipoprotein(a) metabolism: relation to plasma thyroxine and testosterone levels. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1005:143-156.

- LAWN, R.M. 1992. Lipoprotein(a) in heart disease. *Scientific American*, 266(6):54-60.
- LEE, A.J., SMITH, W.C.S., LOWE, G.D.O. & TUNSTALL-PEDOE, H. 1990. Plasma fibrinogen and coronary risk factors: The Scottish Heart Health Study. *Journal of Clinical Epidemiology*, 43(9):913-919.
- LEREN, T.P., HJERMANN, I., BERG, K., LEREN, P., FOSS, O.P. & VIKSMOEN, L. 1988. Effects of lovastatin alone and in combination with cholestyramine on serum lipids and apolipoproteins in heterozygotes for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 73:135-141.
- LEVITSKY, L.L., SCANU, A.M. & GOULD, S.H. 1991. Lipoprotein(a) levels in black and white children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care*, 14(4):283-287.
- LEWIS, B., ASSMAN, G., MANCINI, M & STEIN, Y. 1989. Handbook of coronary heart disease prevention. First Edition. London: Current Medical Literature Limited, 18p.
- LEWIS, B., ASSMANN, G., MANCINI, M., POMETTA, D., TIKKANEN FARINO, E., STEIN, Y., BAGGIO, G., BAUMGARTNER, H.R., BEISIEGEL, U., CREPALDI, G., GATTON, D. & VAN TOL, A. (Executives) 1992. Published in: *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease*, 2:133-156.
- LINDAHL, G., GERSDORFF, E., MENZEL, H.J., DUBA, C., CLEVE, H., HUMPHRIES, S. & UTERMANN, G. 1989. The gene for the Lp(a)-specific glycoprotein is closely linked to the gene for plasminogen on chromosome 6. *Human Genetics*, 81:149-152.
- LINDAHL, G., GERSDORFF, E., MENZEL, H.J., SEED, M., HUMPHRIES, S. & UTERMANN, G. 1990. Variation in the size of human apolipoprotein(a) is due to a hypervariable region in the gene. *Human Genetics*, 84:563-567.
- LOPEZ-VIRELLA, M.F., KLEIN, R.L., LYONS, T.J., STEVENSON, H.C. & WITZUM, J.L. 1986. Metabolism of *in vitro* glucosylated LDL (Glc-LDL) by human monocyte derived macrophages. *Diabetes*, 35(Suppl):89A.
- LOSCALZO, J. 1990. Lipoprotein(a): A unique risk factor for atherothrombotic disease. *Atherosclerosis*, 10(5):672-679.
- LOSCALZO, J. 1991. Lipoprotein(a): a lipoprotein particle central to the interface of atherosclerosis and thrombosis. (In: Stein, O., Eisenberg, S., Stein, Y., eds. *Atherosclerosis ix. Proceedings of the Ninth International Symposium on Atherosclerosis*, Rosemont, Chicago, Illinois, USA, October 6-11, 1991. p 143-146.)

LOSCALZO, J., FLESS, G.M. & SCANU, A. 1988. Lipoprotein(a) inhibits fibrin-dependant enhancement of tissue plasminogen activator activity. *Blood*, 72(suppl 1):370a.

LOSCALZO, J., WEINFELD, M., FLESS, G.M. & SCANU, A.M. 1990. Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Atherosclerosis*, 10:240-245.

LYONS, T.J., BAYNES, J.W., PATRICK, J.S., COLWELL, J.A. & LOPES-VIRELLA, M.F. 1986. Glycosylation of low density lipoprotein in patients with type I (insulin-dependant) diabetes: correlations with other parameters of glycaemic control. *Diabetologia*, 29:685-689.

MAARTMAN-MOE, K. & BERG, K. 1981. Lp(a) lipoprotein enters cultured fibroblasts independantly of the plasma membrane low density lipoprotein receptor. *Clinical Genetics*, 20:352-362.

MAEDA, S., ABE, A., SEISHIMA, M., MAKINO, K., NOMA, A. & KAWADA, M. 1989a. Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis*, 78:145-150.

MAEDA, S., OKUNO, M., ABE, A. & NOMA, A. 1989b. Lack of effect of probucol on serum lipoprotein(a) levels. *Atherosclerosis*, 79:267-269.

MAGGI, F.M., BIASI, G.M. & CATABANO, A.L. 1993. Reduction of Lp(a) plasma levels by bezafibrate. *Atherosclerosis*, 100:127-128.

MAHAN, L.K. & ARLIN, M. 1992. Nutrition in cardiovascular atherosclerotic disease. (In: Mahan, L.K., Arlin, M., eds. Krause's Food, Nutrition & Diet Therapy. Eighth Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 364 p.)

MAHLEY, R.W. 1988. Apolipoprotein E: Cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*, 240:622-630.

MÄNTTÄRI, M., KOSKINEN, P., EHNHOLM, C., HUTTUNEN, J.K. & MANNINEN, V. 1991. Apolipoprotein E polymorphism influences the serum cholesterol response to dietary intervention. *Metabolism*, 40(2):217-221.

MARAIS, A.D. 1991. Drug therapy of dyslipoproteinaemias. *Continuing Medical Education*, 9(12):1504-1514.

MARTH, E., CAZZOLATO, G., BITTOLO BON, G., AVOGARO, P. & KOSTNER, G.M. 1982. Serum concentration of Lp(a) and other lipoprotein parameters in heavy alcohol consumers. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 26:56-62.

MÄRZ, W., TROMMLITZ, SCHARRER, I. & GROSS, W. 1991. Apolipoprotein(a) concentrations are not related to the risk of venous thrombosis. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 2:595-599.

MASAREI, J.R.L., ROUSE, I.L., LYNCH, W.J., ROBERTSON, K., VANDONGEN, R. & BEILIN, L.J. 1984. Effects of a lacto-ovo vegetarian diet on serum concentrations of cholesterol, triglyceride, HDL-c, HDL₂-c, HDL₃-c, apoprotein-B, and Lp(a)₁₋₃. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 40:468-479.

MASER., R.E., USHER, D., BECKER, D.J., DRASH, A.L., KULLER, L.H. & ORCHARD, T.J. 1993. Lipoprotein(a) concentrations shows little relationship to IDDM complications in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study Cohort. *Diabetes Care*, 16(5):755-758.

MATTHEWS, K.A., MEILAHN, E., KULLER, W.H., KELSEY, S.F., CAGGIULA, A.W. & WING, R.R. 1989. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *The New England Journal of Medicine*, 321:641-646.

MBEWU, A.D. & DURRINGTON, P.N. 1990. Lipoprotein(a): structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis*, 85:1-14.

MBEWU, A.D., BHATNAGAR, D., DURRINGTON, P.N., HUNT, L., ISHOLA, M., ARROL, S., MACKNESS, M., LOCKEY, P. & MILLER, J.P. 1991. Serum lipoprotein(a) in patients heterozygous for familial hypercholesterolemia, their relatives, and unrelated control populations. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 11:940-946.

MCCONATHY, W.J. 1991. Interactions of Lp(a) with subendothelial cell matrix. (*In: Stein, O., Eisenberg, S., Stein, Y., eds. Atherosclerosis ix. Proceedings of the Ninth International Symposium on Atherosclerosis, Rosemont, Chicago, Illinois, USA, October 6-11, 1991. p 119-122.*)

MCCONATHY, W.J. & TRIEU, V.N. 1991. Lp(a) interactions. *Progress in Lipid Research*, 30(2/3):195-203.

MCLEAN, J.W., TOMLINSON, J.E., KUANG, W.J., EATON, D.L., CHEN, E.Y., FLESS, G.M., SCANU, A.M. & LAWN, R.M. 1987. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*, 300:132-137.

MEADE, T.W., BROZOVIC, M., CHAKRABATRI, R.R., HAINES, A.P., IMESON, J.D., MELLOWS, S., MILLER, G.J., NORTH, W.R.S., STIRLING, Y. & THOMPSON, S.G. 1986. Haemostatic function and ischaemic heart disease: Principal results of the Northwick Park Heart Study. *The Lancet*, 533-537.

- MEHRABIAN, M., PETER, J.B., BARNARD, R.J. & LUSIS, A.J. 1990. Dietary regulation of fibrinolytic factors. *Atherosclerosis*, 84:25-32.
- MEILAHN, E.N. 1992. Hemostatic factors and risk of cardiovascular disease in women: An overview. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 116:1313-1317.
- MENZEL, H.J., DIEPLINGER, H., LACKNER, C., HOPPICHLER, F., LLOYD, J.K., MULLER, D.R., LABEUR, C., TALMUD, P.J. & UTERMANN, G. 1990. Abetalipoproteinemia with an apo B-100 lipoprotein(a) glycoprotein complex in plasma: Indication for an assembly defect. *The Journal of Biological Chemistry*, 265(2):981-986.
- MERZ, B. 1989. Lp(a) joins other serum cholesterol lipoproteins as risk determinant. *Journal of the American Medical Association*, 26(14):2013-2014.
- MEYER, B.J. 1988. Intermediêre metabolisme en die endokriene pankreas: insulien en glukagon. (In: Meyer, B.J., Meij, H.S., Labuschagne, C.J.J., Theron, J.J., Grey, S.V., Stewart, R.I., Pitout, M.J., Van Papendorp, D.H., Brown, J.M.M., Smit, Z.M., Seegers, J.C., Meyer, A.C., Haag, M., eds. Die fisiologiese basis van geneeskunde. Vierde Uitgawe. Pretoria: Opvoedkundige Uitgewery. p 62.12.)
- MIETTINEN, T.A. 1991. Impact of apo E phenotype on the regulation of cholesterol metabolism. *Annals of Medicine*, 23:181-186.
- MILES, L.A. & PLOW, E.F. 1990. Lp(a): an interloper into the fibrinolytic system. *Thrombosis and haemostasis*, 63(3):331-335.
- MILES, L.A., FLESS, G.M., LEVIN, E.G., SCANU, A.M. & PLOW, E.F. 1989. A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein(a). *Nature*, 339:301-302.
- MIMS DESK REFERENCE, 24:1988-1989.
- MORRIS, R. 1990. Hyperlipoproteinaemia A - a major risk factor in arterial disease. *South African Medical Journal*, 78:58-60.
- MORTON, N.E., GULBRANDSEN, C.L., RHOADS, G.G. & KAGAN, A. 1978. The Lp lipoprotein in Japanese. *Clinical Genetics*, 14:207-212.
- MURAI, A., MIYAHARA, T., FUJIMOTO, N., MATSUDA, M. & KAMEYAMA, M. 1986. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis*, 59:199-204.
- NEVEN, L., KHALIL, A., PFAFFINGER, D., FLESS, G.M., JACKSON, E. & SCANU, A.M. 1990. Rhesus monkey model of familial hypercholesterolemia: relation between

plasma Lp(a) levels, apo(a) isoforms, and LDL-receptor function. *Journal of Lipid Research*, 31:633-643.

NIORT, G., BULGARELLI, A., CASSADER, M. & PAGANO, G. 1988. Effect of short-term treatment with bezafibrate on plasma fibrinogen, fibrinopeptide A, platelet activation and blood filterability in atherosclerotic hyperfibrinogenemic patients. *Atherosclerosis*, 71:113-119.

OREKHOV, A.N., ANDREEVA, E.R., SHEKHONIN, B.V., TERTOV, V.V. & SMIRNOV, V.N. 1984. Content and localization of fibronectin in normal intima, atherosclerotic plaque, and underlying media of human aorta. *Atherosclerosis*, 53:213-219.

PARAMO, J.A., COLUCCI, M., COLLEN, D. & VAN DE WERF, F. 1985. Plasminogen activator inhibitor in the blood of patients with coronary artery disease. *British Medical Journal*, 291:573-574.

PARRA, H-J., LUYÉYÉ, I., BAURAMOUÉ, C., DEMARQUILLY, C. & FRUCHART, J.C. 1987a. Black-white differences in serum Lp(a) lipoprotein levels. *Clinica Chimica Acta*, 167:27-31.

PARRA, H.J., MEZDOUR, H., CACHERA, C., DRACON, M., TACQUET, A. & FRUCHART, J.C. 1987b. Lp(a) lipoprotein in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis (abstrak). *Clinical Chemistry*, 33(5):721.

PEKELHARING, H.L.M., GIMPEL, J.A., LEERINK, C.B. & VAN RIJN, H.J.M. 1992. Sialic acid of lipoprotein(a) plays a role in the competition with plasminogen binding to endothelial cells (abstrak). *Fibrinolysis*, 6 (suppl 2):74.

PFAFFINGER, D., SCHUELKE, J., KIM, C., FLESS, G.M. & SCANU, A.M. 1991. Relationship between apo(a) isoforms and Lp(a) density in subjects with different apo(a) phenotype: a study before and after a fatty meal. *Journal of Lipid Research*, 32:679-683.

POWELL, L.M., RICE, G., LAWN, R. & EATON, D. 1989. Binding of Lp(a) and recombinant apo(a) to the mouse macrophage cell line P388.D1. (Abstracts of the 62nd Scientific Sessions, IL-181). *Circulation*, suppl II, 80(4):IL-409.

RADER, D.J. & BREWER, H.B. 1992. Lipoprotein(a): Clinical approach to a unique atherogenic lipoprotein. *Journal of the American Medical Association*, 267(8):1109-1112.

RADER, D.J., CAIN, W., ZECH, L.A., USHER, D. & BREWER, H.B. 1993. Variation in lipoprotein(a) concentrations among individuals with the same apolipoprotein(a) isoform is determined by the rate of lipoprotein(a) production. *Journal of Clinical Investigation*, 91:443-447.

RÅNBY, M., SUNDELL, I.B. & NILSSON, T.K. 1989. Blood collection in strong acidic citrate anticoagulant used in a study of dietary influence on basal tPA activity. *Thrombosis and Haemostasis*, 62(3):917-922.

RATH, M., NIENDORF, A., REBLIN, T., DIETER, M., KREBBER, H.J. & BEISIEGEL, U. 1989. Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Arteriosclerosis*, 9:579-592.

REES, A. 1991. Lipoprotein (a): a possible link between lipoprotein metabolism and thrombosis. *British Heart Journal*, 65:2-3.

RETIEF, A.E., KOTZE, M.J. & OOSTHUIZEN, C.J.J. 1989. Identification of gene mutations allows for the molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia. *South African Medical Journal*, 76:121.

RHOADS, G.R., DAHLEN, G., BERG, K., MORTON, N.E. & DANNENBERG, A.L. 1986. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *Journal of the American Medical Association*, 256(18):2540-2544.

RITTER, M.M., SÜHLER, K., RICHTER, W. & SCHWANDT, P. 1990. Short- and long-term effects of LDL-apheresis on lipoprotein(a) serum levels. *Clinica Chimica Acta*, 195:9-16.

ROBINSON, C.H., LAWLER, M.R., CHENOWETH, W.L. & GARWICK, A.E. 1986. Diabetes mellitus. (In: Robinson, C.H., Lawler, M.R., Chenoweth, W.L., Garwick, A.E. eds. Normal and therapeutic nutrition. Seventeenth Edition. New York: Macmillan Publishing Company, p 514-516.)

ROBISON, J.I., HOERR, S.L., STRANDMARK, J. & MAVIS, B. 1993. Obesity, weight loss, and health. *Journal of the American Dietetic Association*, 93:445-449.

ROSSOUW, J.E., STEYN, K., BERGER, G.M.B., VERMAAK, W.J.H., KOCK, J., SEFTEL, H.C. & GEVERS, W. 1988. Action limits for serum total cholesterol: a statement for the medical profession by an ad hoc committee of the Heart Foundation of Southern Africa. *South African Medical Journal*, 73:693-700.

ROUY, D., GRAILHE, P., NIGON, F., CHAPMAN, J. & ANGLÈS-CANO, E. 1991. Lipoprotein(a) impairs generation of plasmin by fibrin-bound tissue type plasminogen activator. *In vitro* studies in a plasma milieu. *Arteriosclerosis and thrombosis*, 11:629-638.

ROUY, D., KOSCHINSKY, M.L., FLEURY, V., CHAPMAN, J. & ANGLÈS-CANO, E. 1992. Apolipoprotein(a) and plasminogen interactions with fibrin: a study with recombinant apolipoprotein(a) and isolated plasminogen fragments. *Biochemistry*, 31(27):6333-6339.

- RUOTOLO, G., ZOPPO, A., PARLAVECCHIA, M., GIBERTI, B. & MICOSSI, P. 1991. Apolipoprotein(a) levels in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetologica*, 28:158-161.
- SAKU, K., GARTSIDE, P.S., HYND, B.A. & KASHYAP, M.L. 1985. Mechanism of action of gemfibrozil on lipoprotein metabolism. *Journal of Clinical Investigation*, 75:1702-1712.
- SALONEN, E-M., JAUHAINEN, M., ZARDI, L., VAHERI, A. & EHNHOLM, C. 1989. Lipoprotein(a) binds to fibronectin and has serine proteinase activity capable of cleaving it. *The EMBO Journal*, 8(13):4035-4040.
- SANDHOLZER, C., BOERWINKLE, E., SAHA, N., TONG, M.C. & UTERMANN, G. 1992. Apolipoprotein(a) phenotypes, Lp(a) concentration and plasma lipid levels in relation to coronary heart disease in a Chinese Population: Evidence for the role of apo(a) gene in coronary heart disease. *Journal of Clinical Investigation*, 89:1040-1046.
- SANDHOLZER, C., HALLMAN, D.M., SAHA, N., SIGURDSSON, G., LACKNER, C., CSÁSZÁR, A., BOERWINKLE, E. & UTERMANN, G. 1991. Effects of the apolipoprotein(a) size polymorphism on the lipoprotein(a) concentration in 7 ethnic groups. *Human Genetics*, 86:607-614.
- SANDKAMP, M., FUNKE, H., SCHULTE, H., KÖHLER, E. & ASSMANN, G. 1990. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for myocardial infarction at a young age. *Clinical Chemistry*, 36(1):20-23.
- SATTLER, W., KOSTNER, G.M., WAEG, G. & ESTERBOUER, H. 1991. Oxidation of lipoprotein Lp(a): A comparison with low-density lipoproteins. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1081:65-74.
- SAVOLAINEN, M.J., RANTALA, M., KERVINEN, K., JÄRVI, L., SUVANTO, K., RANTALA, T. & KESÄNIEMI, Y.A. 1991. Magnitude of dietary effects on plasma cholesterol concentration: role of sex and apolipoprotein E phenotype. *Atherosclerosis*, 86:145-152.
- SCANU, A.M. 1988. Lipoprotein(a): a potential bridge between the fields of atherosclerosis and thrombosis. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 112:1045-1047.
- SCANU, A.M. 1990. Lipoprotein(a): a genetically determined cardiovascular pathogen in search of a function. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 116:142-146.
- SCANU, A.M. 1991. Update on lipoprotein(a). *Current Opinion in Lipidology*, 2:253-258.

- SCANU, A.M. & FLESS, G.M. 1990. Lipoprotein(a): Heterogeneity and biological relevance. *Journal of Clinical Investigation*, 85:1709-1715.
- SCANU, A.M., LAWN, R.M. & BERG, K. 1991. Lipoprotein(a) and atherosclerosis. *Annals of Internal Medicine*, 115(3):209-218.
- SCHNEIDER, W.J. 1990. Familial hypercholesterolemia: dissection of a receptor disease. *Zeitschrift für Kardiologie*, 79(suppl 3):3-7.
- SCHREINER, P.J., MORRISETT, J.D., SHARRETT, A.R., PATSCH, W., TYROLER, H.A., WU, K. & HEISS, G. 1993. Lipoprotein(a) as a risk factor for preclinical atherosclerosis. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 13:826-833.
- SCHRIEWER, H., ASSMANN, G. & SANDKAMP, M. 1984. The relationship of lipoprotein(a)(Lp(a)) to risk factors of coronary heart disease: Initial results of the prospective epidemiological study on company employees in Westfalia. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*, 22:591-596.
- SCOTT, J. 1989a. Thrombogenesis linked to atherogenesis at last? *Nature*, 341:22-23.
- SCOTT, J. 1989b. Unravelling atherosclerosis. *Nature*, 338:118-119.
- SCOTT, J. 1991. Lipoprotein(a): thrombotic and atherogenic. *British Medical Journal*, 303:663-664.
- SCULLY, R.E., McNEELY, B.U. & MARK, E.J. 1986. Case records of the Massachusetts General Hospital. *New England Journal of Medicine*, 314(1):39-49.
- SEED, M., HOPPICHLER, F., REAVELEY, D., MCCARTHY, S., THOMPSON, G.R., BOERWINKLE, E. & UTERMANN, G. 1990. Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotypes to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*, 322:1494-1499.
- SEFTEL, H.C., BAKER, S.G., JENKINS, T. & MENDELSON, D. 1989. Prevalence of familial hypercholesterolemia in Johannesburg Jews. *American Journal of Medical Genetics*, 34:545-547.
- SEFTEL, H.C., BAKER, S.G., SANDLER, M.P., FORMAN, M.B., JOFFE, B.I., MENDELSON, D., JENKINS, T. & MIENY, C.J. 1980. A host of hypercholesterolemic homozygotes in South Africa. *British Medical Journal*, 281:633-636.
- SEIDEL, D., NEUMEIERE, D., CREMER, P. & NAGEL, D. Lipoprotein(a) in internal medicine (*In*: Stein, O., Eisenberg, S., Stein, Y. eds. Atherosclerosis ix. Proceedings of the

Ninth International Symposium on Atherosclerosis, Rosemont, Chicago, Illinois, USA, October 6-11, 1991, p. 127-130.)

SGOUTAS, D.S., LATTOUF, O.M., FINLAYSON, D.C. & CLARK, R.V. 1992. Paradoxical response of plasma lipoprotein(a) in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Atherosclerosis*, 97:29-36.

SHIHABI, Z.K., KONEN, J.C. & McCORMICK, C.P. 1990. Plasma fibrinogen levels in type II diabetics. *Clinical Physiology and Biochemistry*, 8:297-300.

SIMON, D.I., FLESS, G.M., SCANU, A.M. & LOSCALZO, J. 1991. Tissue-type plasminogen activator binds to and is inhibited by surface-bound lipoprotein(a) and low-density lipoprotein. *Biochemistry*, 30:6671-6677.

SIMONS, K., ENHOLM, C., RENKONEN, O. & BLOTH, B. 1970. Characterization of the Lp(a) lipoprotein in human plasma. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*, 378:459-466.

SMITH, E.B. 1986. Fibrinogen, fibrin and fibrin degradation products in relation to atherosclerosis. *Clinics in Haematology*, 15(2):355-370.

SMITH, E.B. & COCHRAN, S. 1990. Factors influencing the accumulation in fibrous plaques of lipid derived from low density lipoprotein. II. Preferential immobilization of lipoprotein(a) (Lp(a)). *Atherosclerosis*, 84:173-181.

SMITH, E.B. & CROSBIE, L. 1991. Fibrin, Lp(a) and plasminogen in relation to atherogenesis. (In: Stein, O., Eisenberg, S., Stein, Y., eds. *Atherosclerosis ix. Proceedings of the Ninth International Symposium on Atherosclerosis, Rosemont, Chicago, Illinois, USA, October 6-11, 1991.* p 139-142.)

SOMA, M., FUMAGALLI, R., PAOLETTI, R., MESCHIA, M., MAINI, M.C., CROSIGNANI, P., GHANEM, K., GAUBATZ, J. & MORRISETT, J.D. 1991. Plasma Lp(a) concentration after oestrogen and progestagen in postmenopausal women. *The Lancet*, 337:612.

SÖNNICHSEN, A.C., RICHTER, W.O. & SCHWANDT, P. 1990. Reduction of lipoprotein(a) by weight loss. *International Journal of Obesity*, 14:487-494.

SORRENTINO, M.J., VIELHAUER, C., EISENBART, J.D., FLESS, G.M., SCANU, A.M. & FELDMAN, T. 1992. Plasma lipoprotein(a) protein concentration and coronary artery disease in black patients compared with white patients. *The American Journal of Medicine*, 93:658-662.

SOUTAR, A.K., MCCARTHY, S.N., SEED, M. & KNIGHT, B.L. 1991. Relationship between apolipoprotein(a) phenotype, lipoprotein(a) concentration in plasma, and low density lipoprotein receptor function in a large kindred with familial hypercholesterolemia due to the pro⁶⁶⁴-leu mutation in the LDL receptor gene. *Journal of Clinical Investigation*, 88:483-492.

SRINIVASAN, S.R., DAHLEN, G.H., JARPA, R.A., WEBBER, L.S. & BERENSON, G.S. 1991. Racial (black-white) differences in serum lipoprotein(a) distribution and its relation to parental myocardial infarction in children: Bogalusa Heart Study. *Circulation*, 84:160-167.

STALENHOF, A.F.H., KROON, A.A. & DEMACKER, P.N.M. 1991. N-acetylcysteine and lipoprotein. *The Lancet*, 337:491.

STALENHOF, A.F.H., MOL, M.J.T.M. & STUYT, P.M.J. 1989. Efficacy and tolerability of simvastatin (MK-733). *The American Journal of Medicine*, 87(suppl4A):4A-39S-4A-43S.

STEIN, E.A. 1989. Management of hypercholesterolemia: Approach to diet and drug therapy. *The American Journal of Medicine*, 87(suppl 4A):4a-20S-4A-27S.

STEINBERG, W.J., BALFE, D.L. & KÜSTNER, H.G.V. 1988. Decline in the ischaemic heart disease mortality rates of South Africans, 1968-1985. *South African Medical Journal*, 74:547-550.

STENMAN, S., VON SMITTEN, K. & VAHERI, A. 1980. Fibronectin and atherosclerosis. *Acta Medica Scandinavia*, suppl 642:165-170.

STEYN, K., WEICH, H.F.H., VERMAAK, W.J.H., MARAIS, A.D., OMAR, M.A.K., VAN GELDER, A.L., FOURIE, J., KOTZE, T.J.V.W., STANDER, I., FIRTH, J.C. & VAN LATHEM, J.M. 1991. A 6-month trial of simvastatin (HMG-coA reductase inhibitor) in the treatment of hypercholesterolemia. *South African Medical Journal*, 79:639-645.

SUNDELL, I.B. & RÅNBY, M. 1993. Oat husk fiber decreases plasminogen activator inhibitor type 1 activity. *Haemostasis*, 23:45-50.

SZCZEKLIK, A., RADWAN, J., KUBICKA, A., LIBURA, M., SACHA, T., SWADZBA, J., UNDA, A., SZCZEKLIK, J. & JODLOWSKI, J. 1992. Plasma fibrinolytic activity in healthy subjects with high and low lipoprotein(a) concentrations. *Thrombosis Research*, 66:391-395.

TIKKANEN, M.J., BOCANEGIA, T.S., WALKER, J.F. & COOK, T. 1989. Comparison of low-dose simvastatin and gemfibrozil in the treatment of elevated plasma cholesterol. A multicentre study. *The American Journal of Medicine*, 87(suppl 4A):4A-47S-4A-53S.

TOBERT, J.A. 1987. New developments in lipid-lowering therapy: the role of inhibitors of hydroxymethylglutarylcoenzyme A reductase. *Circulation*, 76(3):534-538.

TOLLESHAUG, H., HOBGOOD, K.K., BROWN, M.S. & GOLDSTEIN, J.L. 1983. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: Multiple mutations disrupt transport and processing of a membrane receptor. *Cell*, 32:941-951.

TOMLINSON, J.E., MCLEAN, J.W. & LAWN, R.M. 1989. Rhesus monkey apolipoprotein (a): sequence, evolution, and sites of synthesis. *The Journal of Biological Chemistry*, 264(10):5957-5965.

TORRINGTON, M. & BOTHA, J.L. 1981. Familial hypercholesterolemia and church affiliation. *The Lancet*, ii:1120.

TORRINGTON, M. & BRINK, P.A. 1990. Relevance of ancestral surname identification in pedigrees of Afrikaner families with familial hypercholesterolaemia. *South African Medical Journal*, 77:289-292.

TORRINGTON, M., BOTHA, J.L., PILCHER, G.J. & BAKER, S.G. 1984. Association between familial hypercholesterolemia and church affiliation: Is this the result of sociocultural isolation of migrant farmers in 19th-century South Africa? *South African Medical Journal*, 65:762-767.

TORTORA, G.J. & ANAGNOSTAKOS, N.P. 1987. Principles of Anatomy and Physiology. Fifth Edition. New York: Harper & Row Publishers. G-14p.

UTERMANN, G. 1987. Apolipoprotein E polymorphism in health and disease. *American Heart Journal*, 113:433-440.

UTERMANN, G. 1989. The mysteries of lipoprotein(a). *Science*, 246:904-910.

UTERMANN, G. & WEBER, W. 1983. Protein composition of Lp(a) lipoprotein from human plasma. *FEBS letters*, 154(2):357-360.

UTERMANN, G., DUBA, C. & MENZEL, H.J. 1988a. Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait. II. Inheritance of Lp(a) glycoprotein phenotypes. *Human Genetics*, 78:47-50.

UTERMANN, G., HOPPICHLER, F., DIEPLINGER, H., SEED, M., THOMPSON, G. & BOERWINKLE, E. 1989. Defects in the low density lipoprotein receptor gene affect lipoprotein(a) levels: multiplicative interaction of two gene loci associated with premature atherosclerosis (familial hypercholesterolemia). *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 86:4171-4174.

UTERMANN, G., KRAFT, H.G., MENZEL, H.J., HOPFERWEISER, T. & SEITZ, C. 1988b. Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait. I. Relation of Lp(a) glycoprotein phenotypes to Lp(a) lipoprotein concentrations in plasma. *Human Genetics*, 78:41-46.

UTERMANN, G., MENZEL, H.J., KRAFT, H.G., DUBA, H.C., KEMMLER, H.G. & SEITZ, C. 1987. Lp(a) glycoprotein phenotypes: Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *Journal of Clinical Investigation*, 80:458-465.

VAGUE, P., JUHAN-VAGUE, I., AILLARD, M.F., BADIÉ, C., VIARD, R., ALESSI, M.C. & COLLEN, D. 1986. Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level, and relative body weight in normal and obese subjects. *Metabolism*, 35(3):250-253.

VAN BIERVLIET, J.P., LABEUR, C., MICHIELS, G., USHER, D.C. & ROSSENEU, M. 1991. Lipoprotein(a) profiles and evolution in newborns. *Atherosclerosis*, 86:173-181.

VAN HODENBERG, E., KLEUZER, J., HAUFFMAN, M., NORAT, T., KÜBLER, W. & BODE, C. 1991. Effects of lipoprotein(a) on success rate of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*, 67:1349-1353.

VAN WERSCH, J.W.J., WESTERHUIS, L.W.J.J.M., & VENEKAMP, W.J.R.R. 1991. HbA1c and serum fructosamine in diabetic patients: relationship to age, clotting and fibrinolysis parameters and urinary microalbumin excretion. *Clinica Chimica Acta*, 201:99-104.

VERMAAK, W.J.H., UBBINK, J.B., DELPORT, R., BECKER, P.J., BISSBORT, S.H. & UNGERER, J.P.J. 1991. Ethnic immunity to coronary heart disease? *Atherosclerosis*, 89:155-162.

VERSTER, A. 1993. Die langtermyninvloed van droëbone en soja op die metaboliese beheer van tipe II diabetes mellitus-pasiënte. Potchefstroom: PU vir CHO. (Verhandeling-M.Sc) p 1-138.

VESSBY, B., KOSTNER, G., LITHELL, H. & THOMIS, J. 1982. Diverging effects of cholestyramine on apolipoprotein B and lipoprotein Lp(a): a dose-response study of the effects of cholestyramine in hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 44:61-71.

VORSTER, H.H. & VENTER, C.S. 1993. Why fibrinogen should be measured as part of the coronary heart disease risk profile. *South African Medical Journal*, 83:309-310.

VU TRAN, Z. & WELTMAN, A. 1985. Differential effects of exercise on serum lipid and lipoprotein levels seen with changes in body weight: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 254(7):919-924.

- WALKER, J.F. 1989. Simvastatin: The clinical profile. *The American Journal of Medicine*, 87(suppl 4A):4A-44S-4A-46S.
- WALTON, K.W., HITCHENS, J., MAGNONI, H.N. & KHAN, M. 1974. A study of methods of identification and estimation of Lp(a) lipoprotein and of its significance in health, hyperlipidemia and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 20:323-346.
- WANG, X.L., WILCKEN, D.E.L. & DUDMAN, N.P.B. 1992. Early expression of the apolipoprotein(a) gene: relationships between infants' and their parents' serum apolipoprotein(a) levels. *Pediatrics*, 89(3):401-406.
- WEINFELD, M.S., SCANU, A.M., FLESS, G. & LOSCALZO, J. 1989. Lipoprotein(a) inhibits fibrin enhancement of plasminogen activation by tPA. (Abstracts of the 62nd Scientific Sessions, IL-181.) *Circulation*, suppl II, 80(4):II-409.
- WEITKAMP, L.R., GUTTORMSEN, S.A. & SCHULTZ, J.S. 1988. Linkage between the loci for the Lp(a) lipoprotein (LP) and plasminogen (PLG). *Human Genetics*, 79:80-82.
- WIDHALM, K. & GENSER, D. 1988. Increased lipoprotein(a) levels in children with familial hypercholesterolaemia. *The Lancet*, 2:1262.
- WIKLUND, O., ANGELIN, B., OLOFSSON, S-V., ERIKSSON, M., FAGER, G., BERGLUND, L. & BANDJERS, G. 1990. Apolipoprotein(a) and ischemic heart disease in familial hypercholesterolemia. *The Lancet*, 335:1360-1363.
- WINKLER, U.H. 1992. Menopause, hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a review of haemostaseological findings. *Fibrinolysis*, 6(suppl 3):5-10.
- WITZTUM, J.L., MAHONEY, E.M., BRANKS, M.J., FISHER, M., ELAM, R. & STEINBERG, D. 1982. Nonenzymatic glycosylation of low-density lipoprotein alters its biological activity. *Diabetes*, 31:283-291.
- WOLF, R.N. & GRUNDY, S.M. 1983. Influence of weight reduction on plasma lipoproteins in obese patients. *Arteriosclerosis*, 3:160-169.
- WYNDHAM, C.H. 1981. The loss from premature deaths of economically active manpower in the various populations of the RSA. Part 1 Leading causes of death: health strategies for reducing mortality. *South African Medical Journal*, 60:411-419.
- XHIGNESSE, M., LUSSIER-CACAN, S., KESSLING, A.M. & DAVIGNON, J. 1989. Apo E isomorphs and lipoproteins in a healthy population. *Circulation* suppl II, 80(4):II-408.
- YAMAMOTO, A., YAMAMURA, T., NAMURA, S., HAZE, K., HIRAMORI, K., HARA, H., YAMAGUCHI, T., POKROVSKY, S. & SMIRNOV, V. Lp(a) levels in ischemic heart

disease and cerebrovascular diseases (*In: Stein, O., Eisenberg, S., Stein, Y., eds. Atherosclerosis ix. Proceedings of the Ninth International Symposium on Atherosclerosis, Rosemont, Chicago, Illinois, USA, October 6-11, 1991. p 135-138.*)

YAMASAKI, Y., WATARAI, T., KAWAMARI, R., KANDA, T. & KAMADA, T. 1992. Lp(a) in Japanese diabetic children. *Diabetes Care*, 15(8):112-113.

YOUNG, S.G. 1990. Recent progress in understanding apolipoprotein B. *Circulation*, 82(5):1574-1591.

ZECHNER, R., DESOYE, G., SCHWEDITSCH, M.O., PFEIFFER, K.P. & KOSTNER, G.M. 1986. Fluctuations of plasma lipoprotein-A concentrations during pregnancy and post partum. *Metabolism*, 35(4):333-336.

ZENKER, G., KÖLTRINGER, P., BONÉ, G., NIEDERKORN, K., PFEIFFER, K. & JÜRGENS, G. 1986. Lipoprotein(a) as a strong indicator for cerebrovascular disease. *Stroke*, 17(5):942-945.

ZIONCHECK, T.F., POWELL, L.M., RICE, G.C., EATON, D.L. & LAWN, R.M. 1991. Interaction of recombinant apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) with macrophages. *Journal of Clinical Investigation*, 87:767-771.



PU VIR CHO LIPIEDKLINIEK: KLINIESE PASIËNTVORM

DATUM.....

TUISGENEESHEER..... TEL.

PASIËNT: Naam *Ngoliansuwa*.....
Adres

Telefoon (H) (W)

Faks

MEDIESE HULPSKEMA LIDNO.

GESLAG MASSA kg

OUDERDOM..... LENGTE..... cm

GEBORTEDATUM.....

MIDDELOMTREK cm HEUPOMTREK..... cm

BLOEDDRUK mm Hg

ROOK: Ja Nee

Hoe lank.....

Hoeveel.....

Soort

AKTIWITEITSVLAK: Onaktief Matig Aktief

FAMILIEGESKIEDENIS:

Koronêre hartvatsiekte

Diabetes Mellitus (tipe II).....

MEDIESE GESKIEDENIS: JA : NEE

KHS/Angina

Omleiding

Miokardiale infark

Beroerte

Bloedklonte

IS U INSULIN AFHANKLIK

WANNEER IS DIABETES POSITIEF GEDIAGNOSEER

KLINIESE ONDERSOEK:

Xantomas

Arcus

Retinale Bloedvate

Borspyn

Stres — EKG

Skildklier

DEEL III

TOESTEMMING

Ek, die ondergetekende _____,
 het die voorafgaande gegewens in verband met die projek/proef genoem
 in DEEL I Paragraaf 2 hiervan gelees en ook die mondelinge weergawe
 daarvan aangehoor en ek verklaar dat ek dit verstaan. Ek was die ge-
 leentheid gegun om tersaaklike aspekte van die projek/proef met die
 projekteier te bespreek en ek verklaar hiermee dat ek vrywillig aan die
 projek/proef deelneem.

_____ onderteken te _____
 (Handtekening van Vrywilliger) op _____

(Indien 'n ander persoon namens die
 vrywilliger teken, spesifiseer
 verwantskap en/of hoedanigheid).

_____ onderteken te _____
 (Handtekening van projekteier) op _____

_____ onderteken te _____
 (Handtekening van getuie) op _____

VRAELYS INSAKE VOORBEHOEDING

Van en voorletters:

1. Gebruik u tans 'n voorbehoedpil?

Ja Nee

2. Indien wel, sedert wanneer gebruik u die middel?

3. Watter produk gebruik u?

Klassifikasie (vir Kliniekgebruik alleenlik):

4. Het u al die menopouse/oorgangsjare beleef?

Ja Nee

5. Het u 'n histerektomie gehad?

Ja Nee

6. Indien wel, wanneer?

7. Maak u gebruik van hormoonvervangingsterapie?

Ja Nee

8. Indien wel, watter produk gebruik u?

9. Ontvang u 'n inspuiting ter voorbehoeding?

Ja Nee

10. Indien wel, watter produk?

Klassifikasie (vir Kliniekgebruik alleenlik)

BYLAE 3 BETEKENISVOLLE KORRELASIES VIR DIE VYF GROEPE, ONAFHANKLIK VAN GESLAG

VERANDERLIKE	KONTROLE		HIPERLIPS		FH (BEVESTIG)		FH (VERMOED)		DM	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Hb * % HDL			- 0.17002	0.0077						
Hb * apo A			-0.21288	0.0007						
Hb * Hkt			0.18166	0.0033			0.27158	0.0003		
Hb * Oud					- 0.31828	0.0030				
Hb * TP			- 0.22803	0.0004	- 0.45420	0.0001				
SBD * apo B			0.35641	0.0001					0.27240	0.0061
SBD * Hkt			0.30342	0.0001			0.32862	0.0001		
SBD * Glk(ven)									0.52235	0.0001
SBD * HbA1									0.38256	0.0002
SBD * FA									0.38538	0.0053
SBD * alb			0.18686	0.0056						
DBD * % HDL	- 0.34924	0.0062	- 0.22709	0.0006						
DBD * apo B			0.32025	0.0001					0.32249	0.0010
DBD * Hkt			0.29802	0.0001			0.37175	0.0001		
DBD * Glk(ven)									0.51053	0.0001
DBD * HbA1									0.36749	0.0003
Fibr * % HDL	- 0.41240	0.0008							- 0.40383	0.0001
TC * % HDL	- 0.43642	0.0002	- 0.50054	0.0001	- 0.68805	0.0001	- 0.45557	0.0001	- 0.54407	0.0001
TC * apo B	0.59480	0.0001	0.65841	0.0001	0.91143	0.0001	0.70606	0.0001	0.68112	0.0001
TC * apo A			0.17719	0.0047	0.38828	0.0003	0.34187	0.0001		
TC * TP							0.29084	0.0002		
TC * Glk									0.25585	0.0098
TC * HbA1									0.32456	0.0012
LDL * % HDL	- 0.64323	0.0001	- 0.67753	0.0001	- 0.70764	0.0001	- 0.63536	0.0001	- 0.70070	0.0001
LDL * apo B	0.55875	0.0001	0.62550	0.0001	0.92039	0.0001	0.66570	0.0001	0.78147	0.0001
LDL * apo A					0.35419	0.0012	0.25937	0.0007		
LDL * HbA1									0.28653	0.0047
HDL * % HDL	0.82924	0.0001	0.40162	0.0001			0.59367	0.0001	0.70639	0.0001
HDL * apo A	0.55451	0.0001	0.27678	0.0001			0.31945	0.0001	0.69399	0.0001
% HDL * TG	- 0.47854	0.0001	- 0.40094	0.0001					- 0.53421	0.0001
% HDL * apo A	0.39846	0.0007	0.34032	0.0001					0.43084	0.0001
% HDL * apo B	- 0.39968	0.0007	- 0.48722	0.0001	- 0.58225	0.0001	- 0.65857	0.0001		
% HDL * LMI	- 0.65377	0.0001	- 0.24328	0.0001						
% HDL * Hkt	- 0.34513	0.0045	- 0.31807	0.0001						
% HDL * Oud	- 0.33363	0.0051	- 0.17039	0.0073						
% HDL * Alb			- 0.21707	0.0009						
Apo A * apo B	0.35082	0.0027			0.49083	0.0001				
Apo A * TP					0.34469	0.0028				
Apo A * TG					0.74833	0.0001	0.22309	0.0039		
Apo A * Oud							0.20597	0.0076		
Oud * Hkt							0.21846	0.0042		
Oud * glk									- 0.28794	0.0029
TG * Hkt	0.45475	0.0001	0.20045	0.0016						
TP * apo B			0.33551	0.0001			0.32494	0.0001		
TP * alb			0.33914	0.0001			0.33164	0.0001		
Pakkiejae * Hkt							0.50025	0.0010		
Alb * apo B							0.21729	0.0061		

p < 0.01 betekenisvol, Pearson korrelasie-koëffisiënte

BYLAE 3 (vervolg) BETEKENISVOLLE KORRELASIES VIR DIE VYF GROEPE, ONAFHANKLIK VAN GESLAG

VERANDERLIKE	KONTROLE		HIPERLIPS		FH (BEVESTIG)		FH (VERMOED)		DM	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Gik * gik (ven)			0.76268	0.0024					0.87285	0.0001
Gik * HbA1			0.42458	0.0026					0.46732	0.0001
Gik * TP			-0.17661	0.0063						
Gik * Hkt			-0.18752	0.0026	-0.33931	0.0018			-0.28052	0.0041
Gik * FA*									0.56379	0.0001
Gik * apo B									0.31708	0.0012
Gik * alb			-0.19537	0.0025						
Hkt * apo B			0.30272	0.0001						
LMI * apo B			0.34360	0.0001			0.21243	0.0062		
HbA1 * FA							1.000	0.0011	0.54027	0.0001
HbA1 * gik (ven)									0.60391	0.0001
HbA1 * apo B									0.32347	0.0012
FA * gik (ven)									0.72382	0.0001

p < 0.01 betekenisvol, Pearson korrelasie-koëffisiënte

LMI = liggaamsmassa-indeks
 TG = trigliseriede
 HDL = hoë digtheidslipoproteïen
 Gik = glukose
 TC = totale cholesterol
 LDL = lae digtheidslipoproteïen
 Hb = hemoglobien
 DBD = diastoliese bloeddruk
 TP = totale proteïen
 Fibr = fibrinogeen

apo B = apolipoproteïen B
 Gik (ven) = glukose (veneus)
 apo A = apolipoproteïen A
 HbA1 = geglikosileerde hemoglobien
 Hkt = hematokrit
 FA = fruktosamier
 Oud = ouderdom
 SBD = sistoliese bloeddruk
 Alb = albumien

BYLAE 4 BETEKENISVOLLE KORRELASIES VIR DIE TOTALE KLINIEK EN MANS EN VROUENS ONAFHANKLIK VAN LIPIEDSTATUS.

VERANDERLIKES **	TOTALE KLINIEK		MANS		VROUENS	
	r	p	r	p	r	p
SBD * DBD	0.84362	0.0001	0.82753	0.0001	0.84639	0.0001
SBD * Glk	0.19593	0.0001	0.2405	0.0001	0.17195	0.0033
SBD * Glk (ven)	0.29412	0.0094			0.68532	0.0024
SBD * HbA1	0.37765	0.0001	0.39519	0.0001	0.33741	0.0018
SBD * TP	0.14732	0.0003	0.22514	0.0001		
SBD * FA	0.33775	0.0027	0.33585	0.0100		
SBD * % HDL	- 0.14589	0.0003			- 0.20687	0.0005
SBD * TG	0.16745	0.0001	0.22389	0.0001		
SBD * apo B	0.16497	0.0001	0.16429	0.0027	0.20946	0.0004
SBD * Oud	0.40848	0.0001	0.37437	0.0001	0.44518	0.0001
SBD * LMI	0.49134	0.0001	0.5097	0.0001	0.44397	0.0001
SBD * Hkt	0.18786	0.0001				
DBD * Glk	0.14327	0.0003	0.16996	0.0012		
DBD * HbA1	0.32573	0.0001	0.31750	0.0012	0.28547	0.0089
DBD * TP	0.20522	0.0001	0.26026	0.0001		
DBD * % HDL	- 0.15911	0.0001			- 0.20354	0.0006
DBD * TG	0.20026	0.0001	0.24471	0.0001	0.16867	0.0045
DBD * apo B	0.17325	0.0001	0.22142	0.0001	0.20788	0.0004
DBD * Oud	0.35569	0.0001	0.28390	0.0001	0.44714	0.0001
DBD * LMI	0.49568	0.0001	0.47339	0.0001	0.49239	0.0001
DBD * Hkt	0.20821	0.0001	0.14234	0.0074		
DBD * Glk(ven)					0.74184	0.0007
Glk (ven) * pakkiejare	1.000	0.0001	1.000	0.0001	0.94327	0.0001
Glk (ven) * Glk	0.90441	0.0001	0.89840	0.0001		
Glk (ven) * HbA1	0.53545	0.0001	0.53011	0.0001		
Glk (ven) * FA	0.69447	0.0001	0.75618	0.0001		
Glk (ven) * Oud	0.35070	0.0013	0.40727	0.0009		
Glk (ven) * LMI	0.36057	0.0009			0.78986	0.0001
Glk (ven) * TG					0.62830	0.0052
Glk * HbA1	0.57644	0.0001	0.63930	0.0001	0.55723	0.0001
Glk * Alb	- 0.11595	0.0034	- 0.15132	0.0056		
Glk * FA	0.59461	0.0001	0.65427	0.0001		
Glk * TG	0.10642	0.0064	0.19567	0.0002		
Glk * Oud	0.14250	0.0002	0.27595	0.0001		
Glk * LMI	0.16228	0.0001	0.21781	0.0001		
Glk * Hkt	- 0.12627	0.0009			- 0.15054	0.0078
Hb * HbA1	- 0.23251	0.0003				
Hb * TP	- 0.22980	0.0001	- 0.31034	0.0001	- 0.16250	0.0044
Hb * Alb	- 0.10723	0.0064				
Hb * Apo A	- 0.13133	0.0007				
Hb * Hkt	0.17882	0.0001			0.17427	0.0019
HbA1 * TP	0.30756	0.0001	0.29054	0.0023	0.31043	0.0023
HbA1 * FA	0.50471	0.0001	0.49644	0.0002		
HbA1 * TG	0.32566	0.0001	0.31803	0.0006	0.31435	0.0018
HbA1 * Oud	0.19329	0.0050	0.29216	0.0017		
HbA1 * LMI	0.30438	0.0001	0.40295	0.0001		
HbA1 * pakkiejare					0.86079	0.0061

p < 0.01 betekenisvol, Pearson korrelasie-koëffisiënt

** Afkortingslys volg aan einde van bylae

BYLAE 4 (vervolg) BETEKENISVOLLE KORRELASIES VIR DIE TOTALE KLINIEK EN MANS EN VROUENS ONAFHANKLIK VAN LIPIEDSTATUS

VERANDERLIKES **	TOTALE KLINIEK		MANS		VROUENS	
	r	p	r	p	r	p
TP * Aib	0.27196	0.0001	0.24229	0.0001	0.30590	0.0001
TP * TG	0.20100	0.0001	0.22766	0.0001	0.16255	0.0048
TP * apo A	0.12886	0.0014			0.16616	0.0039
TP * apo B	0.18367	0.0001	0.14888	0.0067	0.22485	0.0001
TP * LMI	0.20567	0.0001	0.28069	0.0001		
TP * Hkt	0.15156	0.0001	0.18051	0.0010		
TP * HDL			0.14297	0.0094		
TP * % HDL					- 0.18036	0.0018
Fibr * tPA Ag	0.30616	0.0001	0.27018	0.0031	0.47140	0.0001
Fibr * SBD	0.19637	0.0001	0.19986	0.0001	0.25989	0.0001
Fibr * DBD	0.15734	0.0001			0.27907	0.0001
Fibr * Gik	0.18376	0.0001	0.24432	0.0001		
Fibr * Gik (ven)	0.30524	0.0056	0.33525	0.0072		
Fibr * HbA1	0.33237	0.0001	0.31995	0.0006	0.38111	0.0002
Fibr * TP	0.15141	0.0001			0.23057	0.0001
Fibr * TC	0.15069	0.0001			0.31273	0.0001
Fibr * LDL	0.14953	0.0001			0.28997	0.0001
Fibr * % HDL	- 0.16642	0.0001			- 0.27447	0.0001
Fibr * TG	0.12012	0.0021			0.32877	0.0001
Fibr * apo A	0.13476	0.0005			0.16787	0.0033
Fibr * apo B	0.23109	0.0001			0.32893	0.0001
Fibr * Oud	0.23516	0.0001	0.30134	0.0001	0.18755	0.0008
Fibr * LMI	0.24623	0.0001	0.20915	0.0001	0.32303	0.0001
Fibr * pakkiejaar			0.45586	0.0021		
TC * SBD	0.11508	0.0042			0.23887	0.0001
TC * DBD	0.12054	0.0027			0.24169	0.0001
TC * TP	0.10572	0.0079			0.16280	0.0047
TC * LDL	0.95864	0.0001	0.93666	0.0001	0.98439	0.0001
TC * HDL	0.11845	0.0021	0.14458	0.0060		
TC * % HDL	- 0.54442	0.0001	- 0.49210	0.0001	- 0.65772	0.0001
TC * TG	0.51033	0.0001	0.59590	0.0001	0.48525	0.0001
TC * apo A	0.28061	0.0001	0.25987	0.0001	0.27392	0.0001
TC * apo B	0.80168	0.0001	0.74190	0.0001	0.85807	0.0001
TC * Hkt			0.19599	0.0003		
LDL * SBD	0.11541	0.0043			0.21937	0.0002
LDL * DBD	0.11330	0.0050			0.22250	0.0002
LDL * % HDL	- 0.65939	0.0001	- 0.64336	0.0001	- 0.71356	0.0001
LDL * TG	0.50154	0.0001	0.53512	0.0001	0.49975	0.0001
LDL * apo A	0.19809	0.0001	0.20502	0.0001	0.18761	0.0008
LDL * apo B	0.81207	0.0001	0.73818	0.0001	0.85984	0.0001
LDL * Hkt			0.20019	0.0002		

p < 0.01 betekenisvol, Pearson korrelasie-koëffisiënte

** Afkortingslys volg aan einde van bylae

BYLAE 4 (vervolg) BETEKENISVOLLE KORRELASIES VIR DIE TOTALE KLINIEK EN MANS EN VROUENS, ONAFHANKLIK VAN LIPIEDSTATUS.

VERANDERLIKES **	TOTALE KLINIEK		MANS		VROUENS	
	r	p	r	p	r	p
TG * pakkiejaar	0.63725	0.0001	0.64109	0.0001		
TG * % HDL	-0.18976	0.0001	-0.14165	0.0076	-0.21406	0.0001
TG * apo A	0.31126	0.0001	0.22958	0.0001	0.40627	0.0001
TG * apo B	0.54250	0.0001	0.34933	0.0001	0.60495	0.0001
TG * Oud	0.10663	0.0056				
TG * LMI	0.23407	0.0001	0.36059	0.0001	0.15450	0.0070
Oud * pakkiejaar	0.38619	0.0025	0.57373	0.0001		
Oud * FA	0.29794	0.0066				
Oud * apo A	0.12580	0.0010			0.18355	0.0011
Oud * LMI	0.40478	0.0001	0.33815	0.0001	0.47258	0.0001
Oud * Hkt	0.09907	0.0091				
Alb * % HDL	-0.13611	0.0007				
Alb * apo B	0.10813	0.0066				
HDL * % HDL	0.42753	0.0001	0.38064	0.0001	0.46956	0.0001
HDL * apo A	0.31505	0.0001	0.20298	0.0001	0.38903	0.0001
% HDL * apo A	0.23800	0.0001	0.17670	0.0008	0.21687	0.0001
% HDL * apo B	-0.50455	0.0001	-0.47833	0.0001	-0.57427	0.0001
% HDL * LMI	-0.16202	0.0001			-0.19587	0.0006
% HDL * Hkt	-0.16888	0.0001	-0.17695	0.0011		
Apo B * apo A	0.24748	0.0001			0.31240	0.0001
Apo A * LMI	0.12832	0.0010			0.16286	0.0044
Apo A * Hkt			0.19420	0.0003		
Hkt * LMI	0.20015	0.0001	0.15186	0.0032		

p < 0.01 betekenisvol, Pearson korrelasie-koëffisiënte

** Afkortingslys volg aan einde van bylae

** AFKORTINGSLYS VIR BYLAE 4

AFKORTING	VERKLARING
apo A	apolipoproteien A
apo B	apolipoproteien B
Alb	albumien
DBD	diastoliese bloeddruk
FA	fruktosamien
Fibr	fibrinogeen
Glk	glukose
Glk (ven)	glukose (veneus)
Hb	hemoglobien
HbA1	geglikosileerde hemoglobien
HDL	hoë digtheidslipoproteien
Hkt	hematokrit
LDL	lae digtheidslipoproteien
LMI	liggaamsmassa-indeks
Lp(a)	lipoproteien(a)
Oud	ouderdom
SBD	sistoliese bloeddruk
TG	trigliesiede
TP	totale proteien
tPA-Ag	weefselplasminogeenaktiveerder-antigeen