

Die effek van simvastation, 'n HMG-KoA-reduktase-inhibeerder, op die hemostatiese balans in hipercholesterolemiese pasiënte.

Johann Carl Jerling, M.Sc.



Proefskrif voorgelê vir die graad Philosophiae Doctor in die Departement Voeding en Gesinsekologie aan die Potchefstroomse Universiteit vir Christelike Hoër Onderwys.

Promotor: Prof. H.H. Vorster

Hulppromotor: Prof. W.J.H. Vermaak

Potchefstroom

1998

ENGLISH TITLE

The effect of simvastatin, a HMG-CoA reductase inhibitor, on the haemostatic balance in hypercholesterolaemic patients

SUMMARY

Coronary heart disease (CHD) is an important cause of mortality and morbidity for a large proportion of the economically active persons in South Africa. Two hundred and twenty six out of each 100000 deaths amongst Asians, 110 out of each 100000 deaths amongst coloureds, 139 out of each 100000 deaths amongst whites and 11 out of each 100000 deaths amongst Africans can be ascribed to CHD. The prevalence of familial hypercholesterolaemia (FH) amongst the Afrikaner is unusually high and is estimated to be 1 in 70. FH is characterised by elevated levels of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C). The use of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors is the most effective way to lower high LDL-C levels in these patients. Previously reported primary and secondary prevention trials have shown that the use of HMG-CoA reductase inhibitors may reduce cardiovascular as well as all-cause mortality. Increased levels of plasma fibrinogen has been shown to be a CHD risk factor to the same or even greater extent than cholesterol. Hypercholesterolaemia is also associated with increased fibrinogen levels. Studies on the effect of HMG-CoA reductase inhibitors on plasma fibrinogen levels and other haemostatic variables have yielded conflicting results.

The objective of this study was to study the treatment effects of the HMG-CoA reductase inhibitor, simvastatin, on the haemostatic balance in 29 unrelated FH patients.

Twenty nine FH patients, 12 men and 17 women, were treated with 10 mg simvastatin daily for 4 weeks and then with 20 mg simvastatin for 10 weeks. Serum lipids and various safety parameters were monitored throughout the study. The following haemostatic variables were measured: fibrinogen, antithrombin III, thrombin-antithrombin complex (TAT), d-dimer, α_2 -antiplasmin, plasmin- α_2 -

antiplasmin complex (PAP), tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1.

Women had significantly higher concentrations of fibrinogen (3.31 [0.99] g/L vs 2.75 [0.75] g/L), PAP (0.39 [0.39] mg/L vs 0.21 [0.13] mg/L) and d-dimer (12.0 [10.6] µg/L vs 3.90 [4.40] µg/L) than men.

As was expected, simvastatin treatment significantly reduced LDL-C in both men (7.54 [3.12] mmol/L to 4.81 [0.92] mmol/L) and women (7.34 [1.81] mmol/L to 5.11 [1.03] mmol/L). Simvastatin treatment significantly increased plasma fibrinogen levels in men (2.82 [0.67] g/L to 3.19 [0.74] g/L) but not in women. This finding suggests that the hyperfibrinogenaemia associated with hypercholesterolaemia in FH patients is probably not caused by an abnormal lipid profile. The increases in fibrinogen in men were accompanied by compensatory profibrinolytic changes in the TAT:PAP ratio, a marker of the haemostatic balance.

This study provides evidence that possible adverse changes in plasma fibrinogen in men, as a result of lipid lowering treatment with simvastatin occurs. This is accompanied by compensatory profibrinolytic changes in men. The clinical implications of this finding requires further investigation. The haemostatic system in men and women appears to respond differently to simvastatin therapy and may be influenced by different factors. The haemostatic balance in women appears to be at a "higher" level of activity that in men.

Key words: HMG-CoA reductase inhibitor, haemostatic balance, familial hypercholesterolaemia, fibrinogen, fibrinolysis.

OPSOMMING

Koronêre hartvatsiekte (KHS) is 'n belangrike oorsaak van mortaliteit en morbiditeit vir 'n groot proporsie van die ekonomies-aktiewe persone van Suid-Afrika. Twee honderd ses en twintig uit elke 100000 sterftes onder Asiërs, 110 uit elke 100000 sterftes onder Kleurlinge, 139 uit elke 100000 sterftes onder blankes en 11 uit elke 100000 sterftes onder swartes is as gevolg van KHS. Die voorkoms van familiële hipercholesterolemie (FH) onder Afrikaners is ongewoon hoog en word op 1 uit 70 geskat. FH word deur abnormale verhoogde laedighheidslipoproteïen-cholesterol (LDL-C) gekenmerk. Die gebruik van 3-hidroksi-3-metielglutariel-ko-ensiem A (HMG-KoA) reduktase-inhibeerders is die mees effektiewe manier om hoë LDL-C in FH-pasiënte te beheer. Die resultate van primêre- en sekondêre voorkomende intervensies het getoon dat die gebruik van HMG-KoA-reduktase-inhibeerders mortaliteit as gevolg van KHS en totale mortaliteit betekenisvol verlaag. Dit is reeds aangetoon dat verhoogde plasmafibrinogeen 'n KHS-risikofaktor tot dieselfde mate of selfs groter as cholesterol is. Dit is ook bekend dat hipercholesterolemie met verhoogde fibrinogeenvlakke geassosieer word. Studies oor die effek van HMG-KoA-reduktase-inhibeerders op plasmafibrinogeen en ander hemostatiese veranderlikes het tot dusver teenstrydige resultate opgelewer.

Die doel met hierdie studie was om die effek van 'n HMG-KoA-reduktase-inhibeerder, simvastatin, op die hemostatiese balans van 29 nie-verwante FH-pasiënte te ondersoek.

Nege-en-twintig FH-pasiënte, 12 mans en 17 vroue, is eers vir 4 weke met 10 mg en toe vir 'n verdere 10 weke met 20 mg simvastatin per dag behandel. Die serumlipiede en verskeie veiligheidsparameters is gedurende die behandelingsperiode gemoniteer. Die volgende hemostatiese veranderlikes is gemeet: fibrinogeen, antitrombin III, trombin-antitrombin kompleks (TAT), d-dimeer, α_2 -antiplasmin, plasmin- α_2 -antiplasmin kompleks (PAP), weefselplasminogeen-aktiveerder en plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1. Vroue het hoër konsentrasies fibrinogeen (3.31 [0.99] g/L teenoor 2.75 [0.75] g/L), PAP (0.39 [0.39] mg/L

teenoor 0.21 [0.13] mg/L) en d-dimeer (12.0 [10.6] μ g/L teenoor 3.90 [4.40] μ g/L) as mans gehad.

Soos verwag is het simvastatienbehandeling 'n betekenisvolle afname in LDL-C in beide mans (7.54 [3.12] mmol/L na 4.81 [0.92] mmol/L) en vroue (7.34 [1.81] mmol/L na 5.11 [1.03] mmol/L) veroorsaak. Simvastatienbehandeling het 'n betekenisvolle toename in plasmafibrinogeen in die mans veroorsaak (2.82 [0.67] g/L na 3.19 [0.74] g/L), maar nie in die vroue nie. Hierdie bevinding suggereer dat die hiperfibrinogenemie wat met hipercholesterolemie in FH-pasiënte geassosieer word moontlik nie die gevolg van 'n abnormale lipiedprofiel is nie. Die toename in fibrinogeen in die mans het met 'n kompensatoriese profibrinolitiese verandering in die TAT:PAP-verhouding, 'n merker van die hemostatiese balans, gepaard gegaan.

Hierdie studie toon dat daar moontlike negatiewe veranderinge in plasmafibrinogeen in mans as gevolg van lipiedverlagende behandeling met simvastatien voorkom. Hierdie veranderinge gaan met moontlike profibrinolitiese kompensatoriese veranderinge in mans gepaard. Die kliniese implikasies van hierdie bevinding is nie duidelik nie en verdere navorsing is nodig om die vraag op te los. Dit wil voorkom asof die hemostatiese sisteme in mans en vroue verskillend reageer op simvastatienbehandeling en moontlik deur verskillende faktore beïnvloed word. Die resultate dui ook daarop dat die hemostatiese balans in vroue moontlik op 'n "hoër" vlak van aktiwiteit as dié van mans is.

Sleutelterm: HMG-KoA-reduktase-inhibeerder, hemostatiese balans, familiële hipercholesterolemie, fibrinogeen, fibrinolise.

VOORWOORD

Aan God kom alle eer toe.

Ek wil graag die volgende persone opreg bedank vir hulle aandeel in my vorming as mens, die uitvoering van hierdie studie en die skryf van die proefskrif.

Prof. Esté Vorster, my studieleier en mentor, het leiding op vele terreine gegee. Sy het unieke geleenthede geskep en met entoesiasme die rigting aangedui. Ek is haar dank verskuldig vir haar verbintenis tot opleiding en die vorming van navorsers.

Michelle en JD was altyd daar. Hulle het die sigbare en die onsigbare van die totale proses meegemaak en het my met baie geduld en verdraagsaamheid ondersteun.

Welma Oosthuizen, 'n vriendin en kollega, was by alle fasette van die studie betrokke. Sy was en is 'n goeie klankbord met 'n geduldige oor en 'n fyn oog wat raaksien waar ek miskyk.

Sr. Chrissie Lessing wat verantwoordelik was vir alle skakeling met die proefpersone het met haar deeglike werkswyse en opgeruimde geaardheid groot klippe uit die pad gerol.

Prof. Christine Venter het deurentyd ondersteuning gegee en die proefskrif met 'n kritiese oog deurgelees en sinvolle voorstelle gemaak.

Prof. WJH Vermaak, wat ook as medeleier opgetree het, het die laboratoriumfasiliteite van die Departement Chemiese Patologie aan die Universiteit van Pretoria aan my beskikbaar gestel en het 'n groot gedeelte van die projek uit sy navorsingsfondse gefinansier.

Theo Nell het baie van my taak by die werk oorgeneem tydens die skryf van die proefskrif.

Handri Human van die Departement Chemiese Patologie aan die Universiteit van Pretoria het baie van haar tyd opgeoffer om te help met die analyses wat ons in Pretoria gaan doen het. Haar ervaring en geaardheid het wesenlik bygedra tot die hoë kwaliteit van die analitiese werk.

Annatjie van der Merwe het as navorsingskoördineerder al die stampe en stote van die studie geabsorbeer en daardeur alle betrokke partye tevrede gehou. Ek is haar dank verskuldig vir die wyse waarop sy geduldig probleme en navrae hanteer het.

Beverley Farnell, Marie van Blerk, Leonie Boshoff, Frances Visser, Lizette Biddulph-Baumann en Willem Engelbrecht van die Departement Chemiese Patologie aan die Universiteit van Pretoria het die bloedmonsters ontvang, die analises gedoen en die resultate gedokumenteer.

My dank gaan ook aan Prof. Daan Wissing van die Navorsingseenheid vir Fonetiek/Fonologie aan die Potchefstroomse Universiteit vir Christelike Hoër Onderwys wat die taalversorging van hierdie proefskrif behartig het.

Gary Larson het deur die karakters van "The Far Side" my laat lag en gehelp om met ander oë na die wêreld om my te kyk.

Aan my ma en pa iets persoonliks - baie dankie vir Kleindeel, Kleinplasia, Robberg, drome en wegkomkans. Dankie vir die aansporing deur my hele lewe, die geleentheid wat julle vir my gegee het en die vorming van my as mens. Ek is julle ook innig dankbaar vir julle onvoorwaardelike liefde en ondersteuning - ook in die moeilike tye wat verby is.

LYS VAN AFKORTINGS

%Δ	Persentasie verandering
↓	Verlaging
↑	Verhoging
↔	Geen effek
α ₂ -AP	α ₂ -antiplasmien
4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study
ALT	Alanientransaminase
APC	Aktiewe proteïen C
ARIC	Atherosclerosis Risk In Communities
ATIII	Antitrombien
ca.	Circa
CK	Kreatinienkinase
DVT	Diepveneuse trombose
ECAT	European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ELT	Euglobulien-lise-tyd
EPI	Ekstrinsiekeweg-inhibeerder
F1+2	Protrombienfragmente 1+2
FA	Fibrinolitiese-aktiwiteit
Faktor VII-Ag	Faktor VII-antigeen
Faktor VIIc	Faktor VII-koagulantaktiwiteit
Faktor VIIIc	Faktor VIII-koagulantaktiwiteit
Faktor XII-Ag	Faktor XII-antigeen
Faktor XII-akt	Faktor XII-aktiwiteit
FDP	Fibrienaafbraakprodukte
FH	Familiële hipercholesterolemie
FpA	Fibrinopeptied A
FpB	Fibrinopeptied B
GRIPS	Göttingen Risk, Incidence and Prevalence Study
HC	Hipercholesterolemiese
HL	Hiperlipoproteïenemiese
HMG-KoA	3-hidroksi-3-metielglutariel-ko-ensiem A
HMWK	Hoë-molekulêremassa-kininogeen
IFCB	International Federation of Clinical Biochemistry
IHS	Iskemiese hartsiekte
KHS	Koronêre hartvatsiekte
KvV	Koëffisiënt van variasie
LDL-C	Laedigheidslipoproteïen-cholesterol
LMI	Liggaamsmassa-indeks
MI	Miokardiale infarksie
NIDDM	Nie-insulienafhanklike diabetes mellitus
NPHS	Northwick Park Heart Study
PAI-1	Plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1-aktiwiteit
PAI-Ag	Plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1-antigeen
PAP	Plasmien-α ₂ -antiplasmienkompleks

PF 3	Plaatjiefaktor 3
PLAT	Progretto Lombardo Atero-Trombosi
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster Study
PS	Proteïen S
PU vir CHO	Potchefstroomse Universiteit vir Christelike Hoër Onderwys
TAT	Trombien-antitrombienkompleks
TC	Totale cholesterol
TG	Trigliseriede
TP	Totale proteïen
tPA-Ag	tPA-antigeen
tPA	Weefselplasminogeenaktiveerder
UP	Universiteit van Pretoria
VLDL	Baie laedigheidslipoproteïen
WFPI	Weefselfaktorpad-inhibeerder
WOSCOPS	West of Scotland Coronary Prevention Study

INHOUDSOPGAWE

ENGLISH TITLE	I
SUMMARY	I
OPSOMMING.....	III
VOORWOORD.....	V
LYS VAN AFKORTINGS	VII
INHOUDSOPGAWE.....	IX
HOOFSTUK 1	1
INLEIDING	1
Inleiding.....	1
Struktuur van die proefskrif	2
Benaderingswyse en algemene opmerkings oor taalgebruik.....	3
HOOFSTUK 2	4
LITERATUURAGTERGROND.....	4
Inleiding.....	4
Aterosklerose, koronêre hartvatsiekte en beroerte	4
Mortaliteit as gevolg van KHS en verwante sirkulatoriese siektes in Suid-Afrika..	5
Die ekonomiese impak van KHS en verwante sirkulatoriese siektes	6
Risikofaktore vir die ontwikkeling van KHS	7
Familiële hipercholesterolemie.....	7
Farmakologiese behandeling van hoë LDL-C met HMG-KoA-reduktase- inhibeerders	8
Effektiwiteit van simvastatien as geneesmiddel	9
Die hemostatiese balans.....	11
Die aktivering en die inhibering van bloedstolling.....	11

Die aktivering en inhibering van fibrinolise	13
Plasmafibrinogeen as risikofaktor vir KHS	14
Fibrinogeen as oorsaaklike KHS-riksifaktor	17
Antitrombien III as risikofaktor vir KHS.....	18
Faktor VIIc as risikofaktor vir KHS.....	19
Faktor VIIIc as risikofaktor vir KHS.....	21
Fibrinolitiese-aktiwiteit as risikofaktor vir KHS	22
Plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1-aktiwiteit as risikofaktor vir KHS	22
Weefselplasminogeenaktiveerder-antigeen as risikofaktor vir KHS en beroerte	23
D-dimeer as risikofaktor vir KHS	24
Die moontlike rol van publikasievoordeel in die gevolgtrekkingsproses.....	25
Slotopmerkings.....	25
HOOFSTUK 3	27
HIPOTESE	27
Inleiding.....	27
Die effek van simvastatien op die hemostatiese sisteem.....	27
Fisiologiese basis van die hipotese	30
Die implikasies van die <i>Scandinavian Simvastatin Survival Study</i> vir die formulering van die hipotese	30
Fibrinogeen - oorsaaklike risikofaktor of merker?	31
Doel van die studie.....	32
Formulering van die hipotese.....	32
Uniekheid en betekenis van die studie.....	32
HOOFSTUK 4	34
METODE	34

Inleiding.....	34
Proefpersone.....	34
In- en uitsluitingskriteria	34
Veiligheidsmaatreëls	35
Studieontwerp en verloop van die studie	35
Bloedmonsterbereiding	36
Biochemiese veranderlikes	37
Standaarde en kontroles	37
Verwysingsreikwydtes	38
Analitiese koëffisiënt van variasie	39
Etiese aspekte van die studie	39
Statistiese verwerking	40
HOOFSTUK 5	41
RESULTATE.....	41
Inleiding.....	41.
BASISLYNVLAKKE EN GESLAGSVERSKILLE.....	41
Kreatinien	43
Totale proteïen en albumien	43
Alanienaminotransferase.....	43
Kreatienkinase	44
Serumlipiede	44
Vastende serumglukose.....	45
Fibrinogeen	45
Weefselplasminogeenaktiveerder-antigeen.....	45
Plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1-aktiwiteit	46

Plasmien- α 2-antiplasmienkompleks	46
Trombien-antitrombienkompleks	47
D-dimeer	48
Antitrombien III	49
α ₂ -Antiplasmien	50
TAT:PAP-verhouding	50
Korrelasies	50
VERANDERINGE NA 4, 8 EN 14 WEKE VAN SIMVASTATIENBEHANDELING	52
Die effek van simvastatienbehandeling op serumlipiede	52
Die effek van simvastatienbehandeling op die algemene biochemiese merkers van die veiligheid en toleransie van simvastatien	55
Die effek van simvastatienbehandeling op hemostatiese veranderlikes	57
INDIVIDUELE VERANDERINGE IN HEMOSTATIESE VERANDERLIKES NA 4, 8 EN 14 WEKE VAN SIMVASTATIENBEHANDELING	62
Slotopsomming	67
HOOFSTUK 6	69
BESPREKING, GEVOLGTREKKING EN AANBEVELINGS	69
Bespreking	69
Gevolgtrekkings	72
Aanbevelings	73
BYLAE 1	75
Spearman se rangordekorrelasiekoëffisiënte	75
BYLAE 2	76
Artikel:	76
HOOFSTUK 7	82

BIBLIOGRAFIE	82
Addisionele bronne	82
Publikasies uit wetenskaplike joernale en handboeke	82

HOOFSTUK 1

INLEIDING

Inleiding

Die doel van hierdie hoofstuk is om die keuse van die onderwerp te motiveer en om ander belangrike agtergrondinligting te gee. Ten eerste word die keuse en aktualiteit van die onderwerp in die lig van die huidige stand van kennis oor die onderwerp bespreek. Enkele opmerkings oor die historiese verloop van die projek en die besondere benaderingswyse wat gevolg is, sal gemaak word.

Alhoewel die voorkoms van koronêre hartvatsiekte (KHS) in verskeie wêrelddele afneem (Beaglehole *et al.*, 1997; Salomaa *et al.*, 1996; Sytkowski *et al.*, 1996) is dit steeds die belangrikste oorsaak van voortydige dood of ongeskiktheid. Daar word geraam dat KHS en serebrovaskulêre siekte teen die jaar 2020, soos in 1990, wêreldwyd steeds die vernaamste oorsaak van dood sal wees (Murray & Lopez, 1996). Die voorkoms van familiële hipercholesterolemie (FH) word wêreldwyd op 1 uit 500 geskat (Goldstein & Brown, 1983). Suid-Afrika is uniek in die sin dat die voorkoms van FH onder Afrikaners op 1 uit 70 geskat word (Seftel *et al.*, 1995). Die mees effektiewe behandeling van die hoë laedigheidslipoproteïen-cholesterol (LDL-C) tydens FH is die gebruik van 3-hidroksi-3-metielglutariel-ko-ensiem A (HMG-KoA) reduktase-inhibeerders, ook bekend as statiene (Grundy, 1988). Die inhibering van HMG-KoA-reduktase veroorsaak 'n verlaging in die produksie van cholesterol in liggaamselle wat die sintese stimuleer van LDL-reseptore, die hoofroete vir cholesterolverwydering uit die liggaam. Die verhoogde sintese van LDL-reseptore verhoog die verwydering van baie laedigheidslipoproteïen (VLDL) en VLDL-oorblyfsels wat voorlopers van LDL is, en dit lei gevolglik tot laer LDL-vorming (Magot *et al.*, 1991).

Die fisiologiese rol van die hemostatiese sisteem is uiteenlopend van aard. Een van die onderwerpe rakende die hemostatiese sisteem wat tans baie aandag in die internasionale literatuur geniet, is die rol van fibrinogeen in die ontstaan, verloop en komplikasies van die aterosklerotiese proses. Dit wil voorkom asof fibrinogeen waarskynlik 'n oorsaaklike KHS-risikofaktor is (Koenig, 1992), maar 'n oorsaaklike verband is nog nie bo alle twyfel vasgestel nie (Ernst & Resch, 1993).

Epidemiologiese studies het 'n sterk verband aangetoon tussen fibrinogeen en totale cholesterol (TC) (Lee *et al.*, 1990; Wilhelmsen *et al.*, 1984) en tussen fibrinogeen en LDL-C (Balleisen *et al.*, 1985; Moller & Kristensen, 1991). Op grond van hierdie verbande sou 'n verlaging in TC en LDL-C ook met 'n verlaging in fibrinogeen gepaard gaan. Die resultate van primêre en sekondêre voorkomende intervensies het getoon dat die gebruik van HMG-KoA-reduktase-inhibeerders mortaliteit as gevolg van KHS en totale mortaliteit betekenisvol verlaag. Waarnemings deur Vorster *et al.* (1994) het getoon dat behandeling met simvastation plasmafibrinogeenvlakke in sommige FH-pasiënte mag verhoog. Alhoewel die statienintervensiestudies eenduidige voordele aangetoon het, was daar tot dusver in elke studie tog gevalle in die eksperimentele groep wat 'n verdere progressie van hulle aterosklerose ondervind het. Tesame met die waarnemings van Vorster *et al.* (1994) ontstaan die vraag dus of diegene met progressie nie dalk die individue is in wie fibrinogeen verhoog wanneer hulle met 'n statien behandel word nie. Hierdie groep in wie fibrinogeen verhoog, ontvang dus nie dieselfde voordelige effekte van statiene as dié waarin daar geen verandering in fibrinogeen is nie. Die primêre doel van die studie was om vas te stel watter hemostatiese veranderinge, indien enige, met simvastationbehandeling gepaard gaan.

Die Voedingnavorsingsgroep in die Departement Voeding en Gesinsekologie aan die Potchefstroomse Universiteit doen reeds etlike jare navorsing oor die verwantskap tussen dieet, hemostase en die risiko vir chroniese siektes wat met lewenstyl verband hou. Met die kundigheid wat hier gesetel is, die toegang tot 'n unieke studiepulasie en 'n goeie netwerk van plaaslike en internasionale medewerkers, is daar besluit om ondersoek in te stel na die effek van simvastation, 'n HMG-KoA-reduktase-inhibeerder, op die hemostatiese balans in hipercholesterolemiese pasiënte.

Struktuur van die proefskrif

Die struktuur van hierdie proefskrif is in ooreenstemming met die regulasies van die PU vir CHO soos vervat in "Handleiding vir nagraadse studie" (PU vir CHO, 1997).

Hoofstuk 2 bevat 'n gefokuste literatuuragtergrond waarin die belangrikste algemene feite opgesom word wat nodig is vir die interpretasie van die res van die proefskrif.

Die hipotese van die studie word in Hoofstuk 3 gemotiveer en die metodologie waarvan gebruik gemaak is in die uitvoer van die studie word kortliks in Hoofstuk 4 uiteengesit. Die resultate wat verkry is, tesame met 'n bespreking van sekere aspekte soos geslagsverskille, die effek van simvastation op die gemete veranderlikes en die individuele veranderinge in geselekteerde veranderlikes word in Hoofstuk 5 weergegee en met die resultate van ander outeurs vergelyk. Die finale bespreking van die resultate, die gevolgtrekkings en aanbevelings wat uit hierdie studie voortvloei, word in Hoofstuk 6 gegee. Die resultate wat in hierdie proefskrif vervat is, is reeds in die internasionale literatuur gepubliseer (Jerling *et al.*, 1997). 'n Kopie van die artikel is as Bylae 2 in die proefskrif ingesluit. Hoofstuk 7 bevat die bibliografie en is in ooreenstemming met die voorskrifte soos uiteengesit in "Handleiding vir bibliografiese styl" (PU vir CHO, 1997).

Benaderingswyse en algemene opmerkings oor taalgebruik

Die navorsing wat in hierdie proefskrif gerapporteer word, is vanuit 'n Christelike lewens- en wetenskapsbeskouing beplan en uitgevoer. Daar is ook gepoog om weg van die tipies reduksionistiese benadering van navorsing op die hemostatiese sisteem te beweeg na 'n meer holistiese benadering.

As riglyn vir taalgebruik is die taalreëls, soos vervat in die Afrikaanse Woordelys en Spelreëls (1991), gevolg. As gevolg van die gebrek aan 'n resente Afrikaanse woordeboek met biomediese vakterminologie, word sommige begrippe direk uit Engels vertaal. Die gebruik van afkortings is tot die minimum beperk, en waar moontlik is die erkende Afrikaanse afkorting gebruik.

HOOFSTUK 2

LITERATUURAGTERGROND

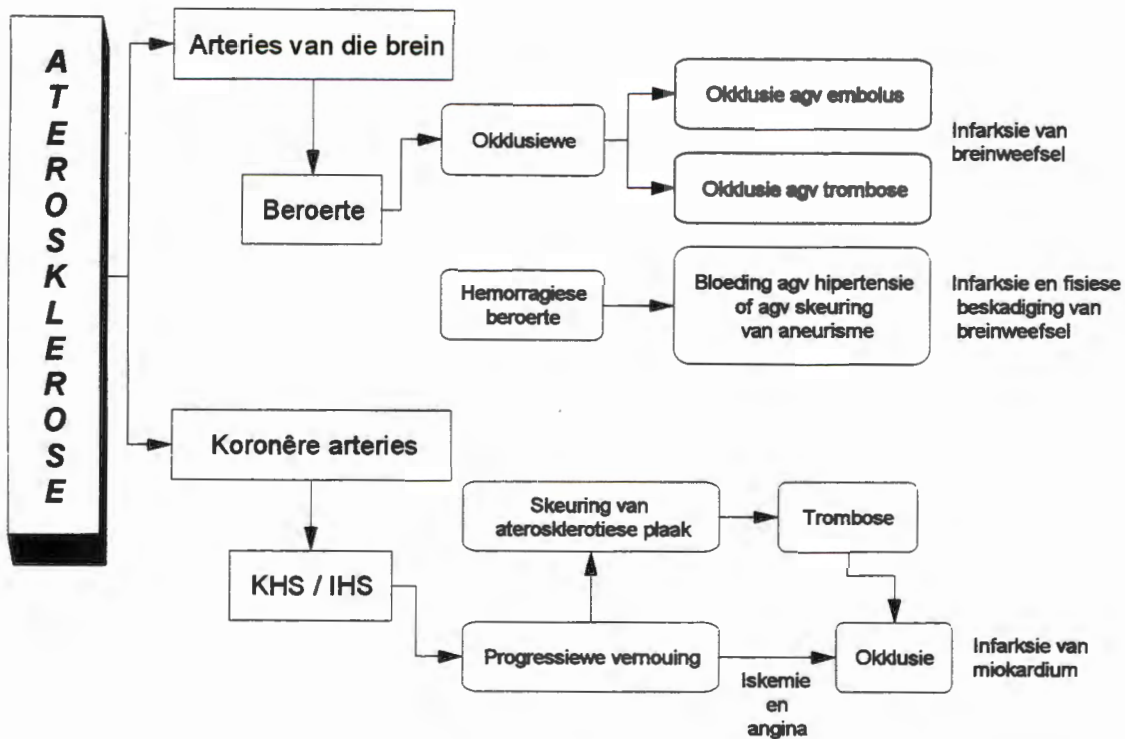
Inleiding

In hierdie hoofstuk word die nodige feitelike agtergrond, vanuit die wetenskaplike literatuur, ter inleiding vir die motivering van die hipotese (Hoofstuk 3) gegee. Hierdie hoofstuk dien slegs as breë agtergrond en moet nie as 'n in-dieptestudie oor die studiegebied van KHS, hiperlipidemie en hemostase gelees word nie.

Die hoofstuk gee die leser 'n kort verduideliking van KHS en beroerte, die ekonomiese belang van hierdie toestande in Suid-Afrika en die wêreld, waarna 'n kort bespreking oor die algemene risikofaktore vir die ontwikkeling van KHS volg. Die voorkoms en behandeling van familiële hipercholesterolemie met HMG-KoA-reduktase-inhibeerders word bespreek, waarna 'n bondige oorsig oor die hemostatiese balans, die werking van die hemostatiese sisteem en die rol van sekere hemostatiese veranderlikes as risikofaktore van KHS volg. Ten slotte word daar enkele opmerkings oor die rol van publikasievoordeel in die interpretering van navorsingsresultate gemaak.

Aterosklerose, koronêre hartvatsiekte en beroerte

Aterosklerose staan sentraal in die ontwikkeling van KHS en iskemiese beroerte. In Figuur 2.2 word die rol van aterosklerose in die presipitasie van KHS en beroerte skematies uitgebeeld. Koronêre hartvatsiekte, ook bekend as iskemiese hartsiekte (IHS), is 'n chroniese toestand, en is die gevolg van aterosklerose van die intima van die koronêre arteries. Die verminderde bloedtoevoer lei tot angina of miokardiale infarksie (MI) as gevolg van miokardiale iskemie of koronêre trombose.



Figuur 2.1 Die rol van aterosklerose in die presipitasie van KHS en beroerte
(Saamgestel uit Nowak & Hanford, 1994)

Beroerte kan op grond van die primêre oorsaak breedweg in twee groepe verdeel word, naamlik iskemiese beroerte (ook bekend as serebrale iskemie) en hemorragiese beroerte. Iskemiese beroerte is die gevolg van verminderde bloedtoevoer na die breinweefsel as gevolg van aterosklerose of 'n intra-arteriële trombus. Hemorragiese beroerte is die gevolg van 'n breuk in een of meer van die serebrale arteries met die gepaardgaande vorming van 'n groot trombus (Frenay & Mahoney, 1993).

Mortaliteit as gevolg van KHS en verwante sirkulatoriese siektes in Suid-Afrika

Die grootste oorsaak van sterftes wêreldwyd in 1990 was iskemiese hartsiekte, en in die tweede plek serebrovaskulêre siekte (Murray & Lopez, 1996). Vir die jaar 2020 word daar geprojekteer dat hierdie twee siektes steeds die twee belangrikste oorsake van sterfte in sowel die ontwikkelde as in die ontwikkelende wêreld gaan wees (Murry & Lopez, 1996).

voorkoms van KHS is besig om in sowel die Verenigde State van Amerika as in Suid-Afrika te daal (Hunink *et al.*, 1997; Walker *et al.*, 1993). Vergeleke met 1985 het Suid-Afrikaanse mortaliteitsyfers as gevolg van IHS in blankes, Kleurlinge en Asiërs gedaal. Onder die swart bevolking was daar sedert 1985 geen verandering in IHS mortaliteit nie (Walker *et al.*, 1993). Die mees onlangse mortaliteitsyfers vir mans onder Suid-Afrikaanse bevolkingsgroepe toon dat IHS verantwoordelik is vir 11 uit elke 100000 sterftes onder swartes, 226 uit elke 100000 sterftes onder Asiërs, 110 uit elke 100000 sterftes onder Kleurlinge en vir 139 uit elke 100000 sterftes onder blankes (Walker *et al.*, 1993). Steyn *et al.* (1991) het aangetoon dat 20.1 % van alle natuurlike sterftes onder swart mans, en 20.9 % onder swart vroue in die Kaapse Skiereiland die gevolg van sirkulatoriese siektes is. Uit die totale hoeveelheid sterftes as gevolg van sirkulatoriese siektes is serebrovaskulêre siektes verantwoordelik vir 36.4 % van sterftes onder mans en 38.5 % van sterftes onder vroue (Steyn *et al.*, 1991). Sirkulatoriese siektes is dus 'n belangrike oorsaak van sterftes onder alle Suid-Afrikanners.

Die ekonomiese impak van KHS en verwante sirkulatoriese siektes

Benewens persoonlike verlies het KHS ook ernstige ekonomiese implikasies. In Nieu-Seeland word dit bereken dat KHS die ekonomie tussen 306 en 466 miljoen NZ dollar (750 tot 1136 miljoen rand) per jaar kos (Scott *et al.*, 1993). IHS kos Duitsland jaarliks sowat 7538 miljoen DM (18845 miljoen rand), en die onkoste vir alle sirkulatoriese siektes is 22780 miljoen DM (56950 miljoen rand) (Schulte & Assmann, 1993). Dobkin voer aan dat beroerte die Verenigde State van Amerika jaarliks 30 biljoen dollar kos (Dobkin, 1995). In Suid-Afrika word daar geskat dat kardiovaskulêre siektes insluitend iskemiese hartsiekte, beroerte, veneuse trombose en -embolisme, perifere vasculêre siekte en verwante toestande, Suid-Afrikanners in 1991 tussen 4.1 en 5 biljoen rand gekos het. Hierdie raming het nie die koste van rehabilitasie en opvolgbesoeke ingesluit nie (Pestana *et al.*, 1996). Dit is dus duidelik dat KHS en beroerte 'n groot impak op die ekonomie van 'n land en ook in Suid-Afrika het.

Risikofaktore vir die ontwikkeling van KHS

KHS is 'n multifaktoriale siekte; geen enkele faktor alleen kan die voorkoms of ontwikkeling daarvan 100 % verklaar nie.

'n Aantal prospektiewe epidemiologiese studies het egter eienskappe geïdentifiseer wat die hoë voorkoms van KHS met redelike akkuraatheid kan voorspel. Hierdie eienskappe word risikofaktore genoem (European Atherosclerosis Society, 1993). Vir die doel van hierdie proefskrif sal daar gepraat word van risikofaktore, omdat oorsaaklikheid in die meeste gevalle nog nie bo alle twyfel bewys is nie. Die mees algemeen aanvaarde risikofaktore vir die voorkoms of ontwikkeling van KHS word in Tabel 2.1 uiteengesit.

TABEL 2.1: Erkende KHS-risikofaktore.

Verhoogde LDL-C	Verlaagde HDL-C	Rook	Hipertensie
Verhoogde fibrinogeen	Verhoogde trigliseriede	Hoë-vetdieet	Hiperinsulinemie
Gebrek aan fisiese aktiwiteit	Diabetes mellitus	Oorgewig	Verhoogde Lp(a)
Sekere psigososiale toestande			

HDL-C = Hoëdigtheidslipoproteïen-cholesterol
(European Atherosclerosis Society, 1993).

Meer onlangs is verhoogde vlakke van homosisteïen, Lp(a) en plasmafibrinogeen ook as belangrike risikofaktore vir KHS geïdentifiseer. Daar word later in hierdie hoofstuk meer aandag aan die hemostatiese veranderlikes wat reeds as moontlike risikofaktore vir KHS geïdentifiseer is, gegee. Vervolgens word familiële hipercholesterolemie en die behandeling daarvan met simvastatien bespreek.

Familiële hipercholesterolemie

Familiële hipercholesterolemie is 'n outosomaal dominante genetiese defek wat veroorsaak word deur 'n genetiese gebrek aan funksionele LDL-reseptore. Familiële hipercholesterolemie word gekenmerk deur verhoogde LDL-C-vlakke, tendon xanthomas, en vroeë tekens van KHS. Op 50-jarige leeftyd het persone met FH 'n drie- tot tienvoudige hoër risiko om te sterf as gevolg van KHS as die gesonde populasie. Die voorkoms van heterosigotiese FH in die algemene populasie word geraam op 1:500, vir homosigotiese FH is die voorkomssyfer 1:1000000 (Goldstein

van FH onder Afrikaners deur Seftel *et al.* (1995) op 1:70 geskat. 'n Stigterseffek is waarskynlik die rede vir die hoë voorkoms van FH onder Afrikaners. Die hoë voorkoms van FH onder Afrikaners sou verklaar kon word indien meer as twee van die oorspronklike stigters FH gehad het (Goldstein & Brown, 1983). Slegs drie LDL-reseptormutasies maak meer as 95 % uit van die totale LDL-reseptormutasies onder Afrikaners (Kotze *et al.*, 1991). FH is 'n relatief algemene genetiese defek, maar die besondere hoë voorkoms daarvan in Suid-Afrika maak dit 'n unieke studiegebied.

Farmakologiese behandeling van hoë LDL-C met HMG-KoA-reduktase-inhibeerders

Simvastatien is een van 'n groep HMG-KoA-reduktase-inhibeerders. HMG-KoA-reduktase is die snelheidsbepalende ensiem in die cholesterol sintese-weg. Die inhibering van HMG-KoA-reduktase veroorsaak 'n verlaging in die produksie en dus konsentrasie van cholesterol in liggaamselle wat die sintese van LDL-reseptore stimuleer, die hoofroete vir cholesterolverwydering uit die sirkulasie. Die verhoogde sintese van LDL-reseptore verhoog die verwydering van VLDL- en VLDL-oorblyfsels wat voorlopers van LDL is en lei gevolglik tot laer LDL-vorming (Magot *et al.*, 1991). HMG-KoA-reduktase-inhibeerders verlaag ook die sintese van lipoproteïen (Grundy, 1988).

In Tabel 2.2 word die studies wat daarop gemik was om die effektiwiteit van simvastatien om LDL-C in FH-pasiënte te verlaag, opgesom.

Tabel 2.2: 'n Opsomming van die effektiwiteit van simvastatien om LDL-C in FH-pasiënte te verlaag.

Outeur	n	Tydperk	Dosis	% Verandering			
				TC	LDL-C	HDL-C	TG
Ceska <i>et al.</i> 1995	29	12 weke	10 mg	-20	-24	0	-7
			20 mg	-26	-34	0	-18
Jeenah <i>et al.</i> 1993	20	72 weke	40 mg	-29.4	-33.9		
Illingworth <i>et al.</i> 1992	23	8 weke	20 mg	-22.45	-29.20	+12.77	-14.04
			40 mg	-29.45	-38.69	+19.15	-22.81
Desager <i>et al.</i> 1991	20	8 weke	20 mg	-30.2	-35.5	+5.9	-28.4
			40 mg	-33.1	-41.8	+11.8	-29.0
Leclercq & Harvengt 1989	19	104 weke	20 mg	-32.0	-42.0	-2.2	0
			40 mg	-30.0	-35.0	+2.2	-12.8
Mol <i>et al.</i> 1986	4	4 weke	10 mg	-24.8	-27.7	+9.6	-25.9
	8		20 mg	-25.0	-30.4	+11.0	-14.0
	7		40 mg	-32.3	-37.0	+21.5	-33.6

Uit Tabel 2.2 is dit duidelik dat simvastatien LDL-C in FH-pasiënte klinies betekenisvol oor die kort- en oor die langtermyn verlaag.

Behandeling met statiene veroorsaak 'n verskeidenheid response beide oor die kort en langer termyn. In 'n studie op 177 FH-pasiënte (Pazzucconi *et al.*, 1995) is pasiënte met óf simvastatien óf pravastatien vir tussen 12 maande en vyf jaar behandel. Vier persent van alle pasiënte het glad nie op statienbehandeling gereageer nie, terwyl 10 % 'n aanvanklike onbevredigende respons getoon het.

Alhoewel die statiene farmakologies effektief is om TC en LDL-C in FH-pasiënte te verlaag, is daar 'n klein persentasie pasiënte wat nie bevredigend op statienbehandeling reageer nie (Pazzucconi *et al.*, 1995).

Effektiwiteit van simvastatien as geneesmiddel

Die primêre doel met simvastatien is om hoë vlakke van LDL-C te verlaag. Wanneer 'n geneesmiddel dan sy primêre taak verrig, kan daar tereg gevra word of die behandeling enigsins impak op mortaliteit en morbiditeit het en ook of die behandeling ekonomies koste-effektief is.

Simvastatin Survival Study Group, 1994). In 'n gerandomiseerde dubbelblinde studie het 4444 pasiënte met angina of 'n geskiedenis van vorige MI en TC-waardes tussen 5.5 en 8.0 mmol/L 'n plasebo of simvastatien ontvang. Alle pasiënte is vir 'n mediaantydperk van 5.4 jaar opgevolg. Simvastatienbehandeling het hoogs betekenisvolle afnames in risiko vir sterfte en morbiditeit in mans en vroue tot gevolg gehad. Simvastatien het ook nie die nie-KHS-mortaliteit verhoog nie (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994). Hierdie studie het dus aangetoon dat simvastatien 'n veilige sekondêre voorkomende middel is wat lewensverwagting in KHS-pasiënte verleng sonder om mortaliteit of morbiditeit as gevolg van ander oorsake te verhoog.

Alhoewel daar in hierdie literatuuroorsig slegs op simvastatien gefokus word, kan die resultate van 'n ander belangrike intervensiestudie, die *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS) (Shepherd *et al.*, 1995), nie buite rekening gelaat word nie. In die WOSCOPS is 'n ander statien, pravastatien (40 mg) of 'n plasebo, op 'n dubbelblinde, ewekansige wyse aan 6595 mans en vroue sonder enige tekens van MI gegee. Die gemiddelde opvolgtyd van die studie was 4.9 jaar. Gedurende hierdie tydperk het pravastatien die insidensie van MI en mortaliteit as gevolg van ander kardiovaskulêre oorsake betekenisvol verlaag. Pravastatien het nie risiko van sterfte as gevolg van ander oorsake negatief beïnvloed nie. As primêre voorkomende middel is pravastatien effektief om die risiko vir MI in asimptomatiese proefpersone met matig verhoogde cholesterolvlakke te verlaag (Shepherd *et al.*, 1995).

Simvastatien is 'n koste-effektiewe middel om LDL-C te verlaag (Smart & Walters, 1994). Johannesson *et al.* (1997) het 'n koste-effektiwiteitsanalise vir die 4S gedoen om die koste van elke toegevoegde lewensjaar as gevolg van simvastatien-behandeling in KHS-pasiënte te bepaal. Wanneer sowel direkte as indirekte kostes verbonde aan die behandeling van KHS in aanmerking geneem word, is bevind dat die koste per toegevoegde lewensjaar in mans en vroue met KHS wissel van 'n kostebesparing tot 'n uitgawe van \$9300 in mans, en 'n uitgawe wat wissel tussen \$100 en \$18500 in vroue, afhangende van ouderdom en totale cholesterolvlakke van die pasiënte (Johannesson *et al.*, 1997).

Daar is tot op datum geen gepubliseerde inligting oor die koste-effektiwiteit van simvastatien as primêre voorkomende middel nie. Daar kan egter op grond van die gepubliseerde koste-effektiwiteitsanalises met ander statiene (Goldman *et al.*, 1991; Hamilton *et al.*, 1995) gespekuleer word dat simvastatien die potensiaal het om ook as primêre voorkomende geneesmiddel koste-effektief te wees.

Die hemostatiese balans

Die term "hemostatiese balans" verwys na die balans tussen die vorming van bloedklonte en die afbraak daarvan in die bloedsomloop. Verstourings in hierdie balans kan lei tot bloedingsprobleme of tot trombose en iskemie. Alhoewel daar in die literatuur 'n onderskeid gemaak word tussen die twee sisteme, kan hulle as gevolg van vele gemeenskaplike beheermeganismes nie in isolasie bestudeer word nie. Die bedoeling met hierdie afdeling is om die leser vertrou te maak met begrippe wat in die eksperimentele fase van die studie gebruik word, en ook om aan te dui waar hierdie molekule in die hemostatiese sisteem funksioneer.

Die aktivering en die inhibering van bloedstolling

Die een been van die hemostatiese balans is bloedstolling, en bestaan uit drie afsonderlike maar komplementêre stelsels, naamlik bloedplaatjies, die vaskulêre endoteel en die plasmaproteïen-stollingsisteem. Hierdie drie sisteme funksioneer saam om onder andere oormatige bloeding te stop. Bloedstolling is 'n outokatalitiese en selfbeperkende proses waarin die vorming van trombien 'n sentrale rol speel.

Die **bloedplaatjies** funksioneer deur drie meganismes. Bloedplaatjies verseël breuke in die vaskulêre endoteel, tweedens versnel die fosfolipiede bloedstolling op die plaatjiemembraan, en derdens het dit 'n "versorgende" effek op die endoteellaag (Lottenberg & Kitchens, 1987). Plaatjies sirkuleer onafhanklik van mekaar in die bloed en is inert ten opsigte van die vaskulêre endoteel. Plaatjies word egter deur die subendoteellaag, basaal-membraan, gladdespierselle en kollageen geaktiveer. Geaktiveerde plaatjies stel adenosien-difosfaat, serotonien en epinefrien vry wat plaatjie-aggregasie veroorsaak en bloeding stop (Lottenberg & Kitchens, 1987). Bloedplaatjies verskaf ook fosfolipiedoppervlakke waarop stollingsreaksies kan plaasvind (Mackie & Bull, 1989).

Die totale vaskulêre sisteem is uitgevoer met **endoteel**. Die endoteel is 'n belangrike orgaan en is nou betrokke by die regulering van bloedstolling en fibrinolise. Die endoteel besit prokoagulantiese eienskappe soos weefselfaktor (Stern *et al.*, 1988), dit lokaliseer die vorming van trombin, dit bevat proteïene C en S, wat lei tot die inhibering van stolling, en dit is die oorsprong van die meeste van die profibrinolitiese ensieme (Esmon, 1993; Lottenberg & Kitchens, 1987; Stern *et al.*, 1988). Die hemostatiese sisteem word verder ook deur die sitokiene, afkomstig uit die endoteelselle gereguleer (Stern *et al.*, 1988). Die aktivering van die bloedplaatjies, tesame met die blootlegging van die subendoteel veroorsaak die aktivering van die plasmaproteïen-stollingsisteem (Takada *et al.*, 1994).

Die aktivering en inhibering van die **plasmaproteïen-stollingsisteem** en die werking van die fibrinolitiese sisteem word skematies in Figuur 2.2 uitgebeeld (saamgestel uit Esmon, 1993; Finotto *et al.*, ca. 1994; Grulich-Henn & Müller-Berghaus, 1989; Jespersen, 1988; Lottenberg & Kitchens, 1987; Schleef & Loskutoff, 1988; Verstraete, 1991). Alle stollingsfaktore in Figuur 2.2 word deur die letter "F" aangedui, gevolg deur 'n Romeinse syfer. Die "a" dui die geaktiveerde vorm van die faktor aan. Die sisteem word op een van twee maniere geaktiveer. Die een is deur die blootstelling van bloed aan vreemde oppervlaktes en die ander, belangriker weg is deur die aktivering van Faktor VII deur weefselfaktor (Esmon, 1993). Prekallikreïen is 'n serien-protease-simogeen wat geaktiveer word deur FXIIa en hoë-molekulêremassa-kininogeen is 'n nie-ensimitiese ko-faktor wat betrokke is by aktiveringsreaksies van sekere stollingsfaktore. Beide paaie word gevolg deur 'n kaskade van reaksies wat lei tot die vorming van trombin. Plaatjiefaktor-3 is 'n membraanfosfolipied wat die aktivering van protrombin versnel. Sodra trombin in genoegsame hoeveelhede geproduseer word om die inhiberende effek van sirkulerende antitrombine te bowe te kom, word fibrinopeptiede A en B van fibrinogeen afgesplits en fibrienmonomere vorm (Verstraete, 1991). Fibrienmonomere polimeriseer om onstabiele fibrienpolimere te vorm. Hierdie onstabiele polimere word deur FVIIIa gestabiliseer deur die vorming van kovalente kruisverbindings tussen monomere van fibrienpolimere (Verstraete, 1991). Proteïen C is die vitamien K-afhanklike simogeen van aktiewe proteïen C (APC) en word deur trombin geaktiveer. Hierdie reaksie word versnel deur die assosiasie van trombin met die

selmembraan ko-faktor trombomodulien. Aktiewe proteïen C besit antikoagulantaktiwiteit en deaktiveer FVa en FVIIIa. Verder verhoed dit die inhibering van fibrinolise deur plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1 (PAI-1) te inhibeer. Proteïen S is 'n ko-faktor vir die inhibering van FVa deur APC, maar is self nie aktief nie (Finotto *et al.*, ca. 1994; Jespersen, 1988).

Die aktivering en inhibering van fibrinolise

Die fibrinolitiese sisteem is primêr verantwoordelik vir die afbraak van fibrienklonte en vorm die tweede been van die hemostatiese balans (Emeis *et al.*, 1985). Die fibrinolitiese sisteem is ook betrokke by ander fisiologiese prosesse, soos selmigrasie, wond- en weefselherstel en metastase (Binder, 1995).

Die aktivering en inhibering van die fibrinolitiese sisteem word ook skematies in Figuur 2.2 uiteengesit (Saamgestel uit Esmon, 1993; Finotto *et al.*, ca. 1994; Grulich-Henn & Müller-Berghaus, 1989; Jespersen, 1988; Lottenberg & Kitchens, 1987; Schleef & Loskutoff, 1988; Verstraete, 1991).

Weefselplasminogeenaktiveerder (tPA) skakel plasminogeen om na plasmien wat die vermoë het om fibrien na verskillende fibrienafbraakprodukte, onder andere d-dimeer, af te breek. tPA word op sy beurt deur PAI-1 gebind en 'n onaktiewe tPA/PAI-1 kompleks vorm. Ander belangrike inhibeerders in die sisteem is APC wat PAI-1 inhibeer en α_2 -antiplasmien (α_2 -AP), wat plasmien deaktiveer om 'n onaktiewe plasmien- α_2 -antiplasmienkompleks (PAP) te vorm.

Die regulering van die hemostatiese sisteem is kompleks. Die basiese begrippe wat nodig is vir die motivering van die hipotese rakende die hemostatiese balans is bespreek. Vervolgens word die hemostatiese veranderlikes bespreek wat moontlik risikofaktore vir KHS is.

Plasmafibrinogeen as risikofaktor vir KHS

Van al die proteïene in die hemostatiese sisteem is die meeste kardiovaskulêre navorsing op plasmafibrinogeen gedoen.

Sedert Meade *et al.* in 1980 die eerste resultate van 'n prospektiewe epidemiologiese studie, die *Northwick Park Heart Study* (NPHS) (Meade *et al.* 1980), bekend gestel het, het verskeie ander outeurs ook verhoogde plasmafibrinogeenvlakke as 'n sterk, onafhanklike risikofaktor vir KHS en beroerte geïdentifiseer (Tabel 2.3).

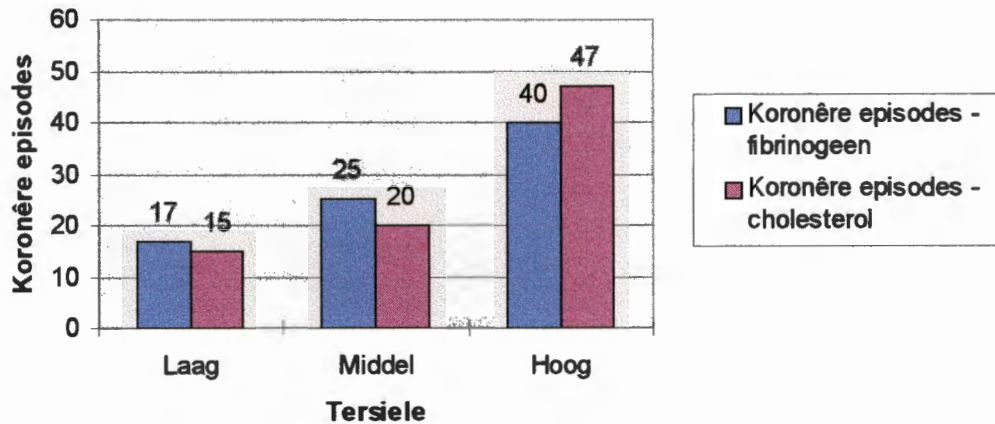
Tabel 2.3: Prospektiewe, epidemiologiese studies waarin verhoogde plasmafibrinogeenkonsentrasie as onafhanklike risikofaktor vir KHS geïdentifiseer is.

Naam van studie	Outeurs
Gothenburg-studie	Wilhelmsen <i>et al.</i> , 1984
Leigh-studie	Stone & Thorp, 1985
Framingham-studie	Kannel <i>et al.</i> , 1987
Caerphilly/Speedwell-studie	Yarnell <i>et al.</i> , 1991
PROCAM	Assmann & Schulte, 1993
GRIPS	Cremer <i>et al.</i> , 1992

(PROCAM = Prospective Cardiovascular Münster Study; GRIPS = Göttingen Risk, Incidence and Prevalence Study)

Die PROCAM-studie is 'n prospektiewe epidemiologiese studie waarin die KHS-riksifaktore van 10581 gesonde persone gemeet is. Alle deelnemers word vir ses jaar opgevolg en oorsake van dood en die voorkoms van KHS-episodes word opgeteken (Assmann & Schulte, 1993). Teen 1994 het 2116 persone die ses jaar-opvolgperiode reeds voltooi (Heinrich *et al.*, 1994). Hierdie studie het belangrike inligting oor die verwantskap tussen plasmafibrinogeen en LDL-C as risikofaktore vir KHS na vore gebring.

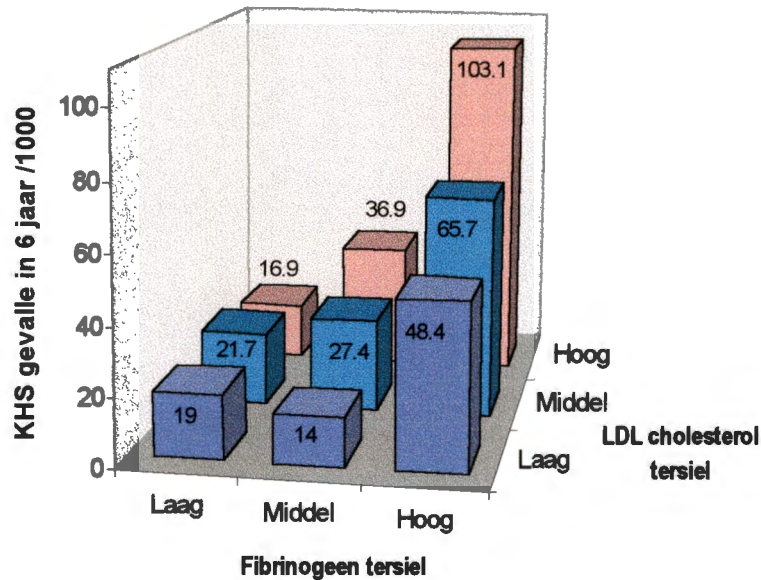
Figuur 2.3 is 'n grafiese uitbeeld die aantal koronêre episodes in elke tersiel vir beide fibrinogeen en cholesterol.



Figuur 2.3 Die aantal koronêre episodes in die laagste middelste en hoogste tersiele fibrinogeen en cholesterol in die PROCAM-studie

Die resultate van die PROCAM-studie toon 'n hoër voorkoms van koronêre episodes in hoogste tersiel in vergelyking met die laagste tersiel vir beide fibrinogeen en cholesterol (Heinrich *et al.*, 1994).

Figuur 2.4 beeld die aantal koronêre episodes per 1000 gedurende die ses jaar-opvolgperiode in die PROCAM-studie, teenoor die fibrinogeen en LDL-C-konsentrasies uit.



Figuur 2.4 Die KHS-voorkoms/1000 in 6 jaar teenoor fibrinogeen en LDL-C-konsentrasie

Uit Figuur 2.4 kan gesien word dat hoë LDL-C, in die afwesigheid van hoë fibrinogeen, nie met 'n verhoogde voorkoms in KHS geassosieer word nie. Verder is dit duidelik dat daar 'n hoër KHS-voorkoms in die aanwesigheid van hoë fibrinogeen en lae LDL-C is. Dit wil dus voorkom asof hierdie onverwagse resultate van die PROCAM-studie daarop dui dat hoë plasmafibrinogeen die voorspellingswaarde van hoë serum LDL-C verhoog (Heinrich *et al.*, 1994). Die resultate van die *European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities (ECAT) Angina Pectoris Study* waar meer as 3000 pasiënte met angina deelgeneem het, ondersteun die resultate van die PROCAM-studie en het getoon dat lae fibrinogeenvlakke pasiënte met lae KHS-risiko karakteriseer ten spyte van hoë cholesterolvlakke (Thompson *et al.*, 1995).

Die resultate van PROCAM en die *ECAT Angina Pectoris Study* beklemtoon die belang van fibrinogeen as risikofaktor relatief tot die belang van LDL-C.

Fibrinogeen as oorsaaklike KHS-risikofaktor

Om vas te stel of daar 'n oorsaaklike verwantskap tussen fibrinogeen en KHS is stel Koenig (Koenig, 1992) voor dat die volgende vrae positief beantwoord moet word voordat oorsaaklikheid bewys kan word:

- Is daar bewyse vir so 'n verwantskap uit eksperimente met mense?
- Is daar 'n geldige statistiese verband?
- Word die resultate konsekwent deur ander studies bevestig?
- Is die tydsverloop versoenbaar met die waarnemings?
- Is daar bewyse vir 'n dosis-responsgradiënt?
- Maak die verwantskap sin vanuit 'n epidemiologiese oogpunt?
- Is die hipotese biologies verantwoordbaar?
- Is die verwantskap spesifiek?

Koenig maak die gevolgtrekking dat, met inagneming van bogenoemde vrae, meeste studies op 'n oorsaaklike verband tussen verhoogde fibrinogeen en KHS dui (Koenig, 1992). Die grootse ontbrekende bewys vir 'n oorsaaklike verband tussen fibrinogeen en KHS is die gebrek aan kliniese studies wat fibrinogeen verlaag en so ook die voorkoms van KHS in die studiepopulasie (Ernst & Resch, 1993). 'n Verdere probleem is dat die biologiese meganismes hoofsaaklik fokus op fibrien (Smith, 1993) en die rol van fibrien in alle stadiums van die ontwikkeling van aterosklerose. Dit wil voorkom asof fibrien aan fibrinogeen gelyk gestel word wanneer daar oor die oorsaaklikheid van fibrinogeen as risikofaktor vir KHS geskryf word.

Verskeie determinante van fibrinogeen is reeds geïdentifiseer en word in Tabel 2.4 genoem.

Tabel 2.4: Determinante van plasmafibrinogeenvlakke in gesonde mense

Determinant	Verwysing
Bloeddruk	Lee <i>et al.</i> , 1990; Wilhelmsen <i>et al.</i> , 1984
Rook	Lee <i>et al.</i> , 1990; Wilhelmsen <i>et al.</i> , 1984
Totale cholesterol	Lee <i>et al.</i> , 1990; Wilhelmsen <i>et al.</i> , 1984
Faktor VIIc	Meade <i>et al.</i> , 1980; Meade <i>et al.</i> , 1986
Faktor VIIIc	Balleisen <i>et al.</i> , 1985; Meade <i>et al.</i> , 1980
LDL-C	Balleisen <i>et al.</i> , 1985; Moller & Kristensen, 1991
VLDL-C	Stone & Thorp, 1985
Liggaamsmassa-indeks	Lee <i>et al.</i> , 1990

Determinant	Verwysing
Geslag	Lee <i>et al.</i> , 1990
Stres	Moller & Kristensen, 1991
Hematokrit	Kannel <i>et al.</i> , 1987
Fiksheid	Moller & Kristensen, 1991
Harttempo	Korsan-Bengsten <i>et al.</i> , 1972
Bloedglukose	Korsan-Bengsten <i>et al.</i> , 1972
Glukose-onverdraagsaamheid	Kannel <i>et al.</i> , 1987
Orale voorbehoedmiddels	Meade <i>et al.</i> , 1979
Alkoholverbruik	Lee <i>et al.</i> , 1990
HDL-C	Moller & Kristensen, 1991; Qizilbash <i>et al.</i> , 1991
Dieetveselinname	Fehily <i>et al.</i> , 1982
Sosiale klas	Moller & Kristensen, 1991
Ras	Folsom <i>et al.</i> , 1992; Jerling <i>et al.</i> , 1994
Menopause	Lee <i>et al.</i> , 1990
Dieetpatroon	Jerling <i>et al.</i> , 1994; Venter <i>et al.</i> , 1992
Witbloedseltelling	Yarnell <i>et al.</i> , 1991
Viskositeit	Yarnell <i>et al.</i> , 1991

Uit die gepubliseerde navorsing van die laaste 17 jaar is dit egter duidelik dat daar 'n sterk onafhanklike, en moontlik oorsaaklike verband tussen KHS en verhoogde plasmafibrinogeenvlakke is en dat plasmafibrinogeenvlakke deur 'n wye verskeidenheid faktore beïnvloed sou kon word.

Antitrombien III as risikofaktor vir KHS.

Antitrombien III (ATIII) inhibeer trombien, FXa, FIXa, FXIIa en FXIa. Die reaksie tussen trombien en ATIII word versnel deur heparien en dermatansulfaat (Finotto *et al.*, ca. 1994).

Dit is bekend dat 'n aangebore ATIII-gebrek aanleiding tot veneuse trombose gee (Breddin, 1986). Voorlopige resultate van die prospektiewe epidemiologiese NPHS toon dat beide hoë en lae ATIII-vlakke 'n risikofaktor vir KHS kan wees (Meade *et al.*, 1991). Onder die 893 mans wat vir ses jaar opgevolg is, het 41 as gevolg van IHS gesterf. Die verspreiding van sterftes as gevolg van IHS teenoor die ATIII-vlakke toon 'n duidelike U-vormige kromme. In teenstelling met die resultate van Meade *et al.* (1991), het Cortellaro *et al.* (1991a) gerapporteer dat daar 'n neiging na meer sterftes onder KHS-pasiënte met hoër ATIII-vlakke is. Die basislynresultate

alle rasse insluit, kon geen verband tussen ATIII en KHS vind nie (Folsom *et al.*, 1993a). Die outeurs meld egter dat die hoë intra-individuele en analitiese variasie van ATIII 'n moontlike verband met KHS kon verberg (Folsom *et al.*, 1993a).

Determinante van ATIII sluit in ouderdom, geslag, ras, rook, HDL-C, liggaamsmassa-indeks (LMI) (Conlan *et al.*, 1994) en menopousale status (Meilahn *et al.*, 1992).

Op grond van die beskikbare data kan daar nie 'n definitiewe afleiding oor die rol van ATIII in KHS gemaak word nie. Dit is egter wel moontlik dat ATIII betrokke is by sekere fasette van die ontwikkeling en verloop van KHS.

Faktor VIIc as risikofaktor vir KHS

Faktor VIIc is in verskillende studies as risikofaktor vir KHS geïdentifiseer. In Tabel 2.5 word die wetenskaplike bewyse vir faktor VIIc as risikofaktor vir KHS geëvalueer.

Tabel 2.5: Faktor FVIIc as risikofaktor vir KHS

Tipe studie	Proefpersone	Gevolgtrekking	Outeurs
Prospektief epidemiologies	1511 gesonde mans. 10 Jaar opvolg	FVIIc onafhanklike risikofaktor vir KHS	Moade <i>et al.</i> , 1986 (finale resultate van die NPHS)
Prospektief epidemiologies	2781 gesonde mans. 8 Jaar opvolg	Insluiting van FVIIc in die risikoprofiel veroorsaak merkbare verhoging in die vermoë om KHS te voorspel	Assmann <i>et al.</i> , 1996 (mees onlangse resultate van PROCAM)
Dwarsdeursnit	2951 gesonde mans	FVIIc is risikofaktor vir noodlottige KHS	Miller <i>et al.</i> , 1996
Dwarsdeursnit	336 gesonde mans en 348 gesonde vroue	FVIIc het moontlik 'n rol in die patogenese van KHS te speel	Scarabin <i>et al.</i> , 1996
Geval-kontrole	27 gesonde mans met hoë FVIIc, 22 met lae FVIIc en 36 met vasculêre siektes	Mense met hoë FVIIc is vatbaar vir die ontwikkeling van vasculêre siektes	Kario & Matsuo, 1994
Geval-kontrole	51 gesonde kontroles en 56 KHS-pasiënte	FVIIc is 'n risikofaktor vir KHS in Sjinese	Ho <i>et al.</i> , 1995
Dwarsdeursnit	5024 mans en vroue (basislyndata van <i>Cardiovascular Health Study</i>)	FVIIc word <u>NIE</u> met subkliniese KHS in bejaardes geassosieer nie	Tracy <i>et al.</i> , 1995
Dwarsdeursnit	121 gesonde vrywilligers	FVIIc word <u>NIE</u> met aterosklerotiese veranderinge in die arteriewande geassosieer nie	Sosef <i>et al.</i> , 1994
Dwarsdeursnit	2365 vrywilligers, 88 mans en 44 vroue met KHS (basislyndata van <i>FINRISK Haemostasis Study</i>)	Geen verskil in FVIIc tussen mans en vroue met of sonder KHS	Salomaa <i>et al.</i> , 1994
Dwarsdeursnit	15800 proefpersone, ARIC-studie	FVIIc <u>NIE</u> 'n risikofaktor vir KHS, slegs 'n swak verband met reeds bestaande KHS in vroue	Folsom <i>et al.</i> , 1993a
Geval-kontrole	69 KHS-pasiënte en 28 kontrole proefpersone	KHS-pasiënte het hoër FVIIc as gesonde kontroles	Suzuki <i>et al.</i> , 1991
Geval-kontrole	150 bejaardes, met of sonder aterosklerose	Aktivering en sintese van FVII is versnel tydens aterosklerose	Kario <i>et al.</i> , 1991

Alhoewel daar nie totale eenstemmigheid in die literatuur oor FVIIc as risikofaktor vir KHS is nie, wil dit tog voorkom asof daar 'n verband tussen verhoogde FVIIc en KHS mag wees.

Die determinante van FVII word in Tabel 2.6 genoem.

Tabel 2.6: Die determinante van FVIIc in gesonde mense

Determinant	Outeurs
Bloedglukose	Balleisen <i>et al.</i> , 1985
Cholesterol	Meade <i>et al.</i> , 1986
Fibrinogeen	Meade <i>et al.</i> , 1986
FVII-antigeen	Kario <i>et al.</i> , 1991
FVII-geen-polimorfisme	Koster <i>et al.</i> , 1994
Geslag	Folsom <i>et al.</i> , 1992
HDL-C	Folsom <i>et al.</i> , 1991
LDL-C	Folsom <i>et al.</i> , 1991
LMI	Folsom <i>et al.</i> , 1991; Girelli <i>et al.</i> , 1996
Menopouse	Meilahn <i>et al.</i> , 1992; Scarabin <i>et al.</i> , 1996
Orale voorbehoedmiddelgebruik	Scarabin <i>et al.</i> , 1996
Ouderdom	Folsom <i>et al.</i> , 1991
Ras	Jerling <i>et al.</i> , 1994; Saha <i>et al.</i> , 1995
Seisoen	Folsom <i>et al.</i> , 1992; Woodhouse <i>et al.</i> , 1994
Trigliserie	Balleisen <i>et al.</i> , 1985; Green <i>et al.</i> , 1997
Trombien-antitrombienkompleks	Suzuki <i>et al.</i> , 1991
Veselinname	Mennen <i>et al.</i> , 1997
Vetinname	Connelly <i>et al.</i> , 1993; Vaisanen <i>et al.</i> , 1995

Wanneer FVIIc beoordeel word ten opsigte van die kriteria vir oorsaaklikheid is dit duidelik dat daar nog baie inligting benodig word voordat FVIIc as oorsaaklike risikofaktor vir KHS gevestig kan word. Met die huidige inligting tot ons beskikking kan daar nog nie bepaal word of daar 'n oorsaaklike verband tussen FVIIc en KHS bestaan nie.

Faktor VIIIc as risikofaktor vir KHS

Faktor VIII-koagulantaktiwiteit is in die vroeë resultate van die NPHS as risikofaktor vir KHS geïdentifiseer (Meade *et al.*, 1980). Verhoogde VIIIc word ook met subkliniese kardiovaskulêre siekte in bejaarde proefpersone (Tracy *et al.*, 1995), en met 'n verhoogde risiko vir trombose in proefpersone onder 70 jaar (Koster *et al.*, 1995) geassosieer. Die finale resultate vir FVIIIc van die NPHS het die analise van 1393 mans oor 'n gemiddelde opvolgperiode van 16.1 jaar ingesluit. Hierdie resultate het getoon dat verhoogde FVIIIc goed met noodlottige IHS korreleer (Meade *et al.*, 1994). Die basislynresultate van die ARIC-studie en resultate van die PLAT-studie (*Progetto Lombardo Atero-Trombosi*) het getoon dat persone met KHS

hoër FVIIIc as persone sonder KHS gehad het (Cortellaro *et al.*, 1991b; Folsom *et al.*, 1993a).

Die determinante van FVIIIc wat in die ARIC-studie geïdentifiseer is, sluit in ras, ouderdom, diabetes, LMI, middel-heupverhouding, insulien en trigliseriede (Conlan *et al.*, 1993).

Wanneer FVIIIc, soos FVIIc, beoordeel word ten opsigte van die kriteria vir oorsaaklikheid, is dit duidelik dat daar nog baie inligting benodig word voordat FVIIIc as oorsaaklike risikofaktor vir KHS gevestig kan word. Met die huidige inligting tot ons beskikking kan ons hoogstens sê dat die meeste gepubliseerde navorsing op 'n verband tussen FVIIIc en KHS dui.

Fibrinolitiese-aktiwiteit as risikofaktor vir KHS

Euglobulien-lise-tyd (ELT) en fibrinolitiese-aktiwiteit (FA) word as globale aanduiders van die netto afbraak van gevormde klonte en plasminogeenaktiveerder-aktiwiteit beskou.

Die NPHS het 1382 mans tussen 40 en 64 jaar vir 16 jaar opgevolg. Die resultate het getoon dat 'n verskil in ELT van een standaardafwyking geassosieer word met 'n verskil van 40 % in KHS-risiko in mans van 40 tot 54 jaar (Meade *et al.*, 1993). Die NPHS het ook 695 vroue ingesluit. Vroue wat aan IHS gesterf het, het betekenisvolle laer FA aan die begin van die studie gehad as dié wat oorleef het (Meade *et al.*, 1996). Lae FA word ook met idiopatiese diepveneuse trombose (DVT) (Harbourne *et al.*, 1991) en KHS (Chakrabarti *et al.*, 1968; Estelles *et al.*, 1985) geassosieer.

Oor die laaste paar jaar word die meting van ELT en FA toenemend deur die meting van d-dimeer of fibrienafbraakprodukte, PAI-1, tPA en ander spesifieke komponente van die fibrinolitiese stelsel vervang.

Plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1-aktiwiteit as risikofaktor vir KHS

PAI-1 is 'n serienprotease wat relatief onlangs beskryf is (Chmielewska *et al.*, 1983; Wiman *et al.*, 1984). Van die eerste konkrete bewyse dat PAI-1 hoër is in jong pasiënte wat 'n MI drie jaar tevore oorleef het as in kontroles, is in 1985 deur

Hamsten *et al.* gepubliseer (Hamsten *et al.*, 1985). Sedertdien het die resultate van verskeie studies getoon dat PAI-1 verhoog is in pasiënte met KHS (Aznar *et al.*, 1988; Olofsson *et al.*, 1989; Paramo *et al.*, 1985). Die resultate van groot prospektiewe epidemiologiese studies, soos die ARIC-studie, waarin die rol van onder andere PAI-1 as risikofaktor vir KHS ondersoek word, is nog nie beskikbaar nie.

Die determinante van PAI-1, soos opgesom deur Jerling, sluit in ELT, tPA-aktiwiteit, tPA-antigeen, trigliseriede, insulien, LMI, sistoliese en diastoliese bloeddruk, ouderdom en FVIIc (Jerling, 1992). 'n Laevet, hoë-vesel, hoë-koolhidraatdieet is ook 'n belangrike determinant van PAI-1-aktiwiteit en het dus ook moontlike effekte op KHS-risiko via die fibrinolitiese sisteem (Jerling *et al.*, 1994). Vlakke van PAI-1 kan deur gewigsverlies (Folsom *et al.*, 1993b) en 'n hoë-vesel dieet (Mehrabian *et al.*, 1990; Sundell & Rånby, 1993) gemanipuleer word.

Uit die literatuur wil dit voorkom asof PAI-1 'n belangrike, manipuleerbare risikofaktor vir KHS mag wees. Daar is egter nog baie navorsing wat gedoen moet word op hierdie gebied voordat PAI-1 as 'n oorsaaklike KHS-risikofaktor gevestig kan word (Juhan-Vague & Alessi, 1996).

Weefselplasminogeenaktiveerder-antigeen as risikofaktor vir KHS en beroerte
tPA is die fisiologiese aktiveerder wat plasminogeen na plasmien omskakel. tPA word in 'n aktiewe vorm uit die endoteel vrygestel en vorm onaktiewe komplekse met PAI-1. Die molêre vlakke van PAI-1 in die plasma is 10 keer hoër as dié van tPA en ongeveer 66 % van alle tPA molekule is in kompleks met PAI-1. tPA-Ag bestaan dus uit ongeveer 'n derde aktiewe en twee derdes onaktiewe tPA (Kluft, 1994).

Die prospektiewe ECAT *Angina Pectoris Study* het onder andere die tPA-Ag-vlakke in 3043 pasiënte met angina ondersoek. Na die aanpassing vir die omvang van KHS en ander risikofaktore is 'n verhoogde risiko vir MI of skielike dood met hoër basislyn-tPA-Ag geassosieer (Thompson *et al.*, 1995).

Die resultate van 'n subgroep uit die prospektiewe *Physicians' Health Study* het tPA-Ag as 'n onafhanklike risikofaktor vir toekomstige beroerte geïdentifiseer. Die

het, is vergelyk met 471 kontrole proefpersone wat geen vaskulêre siektes gedurende die opvolgtyd van vyf jaar ontwikkel het nie. tPA-Ag is as 'n onafhanklike risikofaktor vir veral toekomstige trombotiese beroerte geïdentifiseer (Ridker *et al.*, 1994).

Dit is onduidelik wat die rol van tPA-Ag tydens die ontstaan en verloop van KHS is. Vanuit 'n meganistiese oogpunt sou dit in die toekoms meer sin maak om eerder tPA-aktiwiteit te meet. Die bespreking van die resultate van studies wat tPA-Ag meet behoort dit altyd teen die agtergrond van die PAI-1-aktiwiteit te doen. Hierdie tipe studie is goeie voorbeelde van studies wat die hele gedagte van 'n balanssisteem buite rekening laat. Daar is dus nog baie navorsing wat gedoen moet word voor tPA en in besonder tPA-Ag met KHS of beroerte in oorsaaklike verband gebring kan word.

D-dimeer as risikofaktor vir KHS

D-dimeer is die produk van die proteolitiese werking van plasmien op kruisverbinde fibrien en word as 'n merker van die aktiwiteit van die fibrinolitiese sisteem beskou (Finotto *et al.*, ca. 1994).

Verhoogde d-dimeer word sterk met die agteruitgang van perifere arteriële siekte (Fowkes *et al.*, 1993), asook met verskeie vaskulêre siektes, onder andere DVT (Declerck *et al.*, 1987), perifere arteriële siekte (Lee *et al.*, 1995; Speiser *et al.*, 1990), akute MI (Tanaka & Suzuki, 1994) en aortiese aneurisme (Lee *et al.*, 1996) geassosieer. Verspreide intravaskulêre stolling (Carr *et al.*, 1989) en kanker van die ovaria (Röbl *et al.*, 1989) gaan ook met verhoogde d-dimeer gepaard. Ander determinante van d-dimeervlakke sluit in geslag (Giansante *et al.*, 1994) en ouderdom (Kario *et al.*, 1991).

Volgens 'n persoonlike mededeling van Dr. H.C. Nair (1996) behoort die standaardisering van metodes waarmee d-dimeerkonsentrasies gekwantifiseer word 'n wesentliche bydrae te maak tot die bruikbaarheid van d-dimeermetings in die navorsing op d-dimeer as moontlike risikofaktor vir KHS. Pogings om die meting van d-dimeer te standaardiseer is reeds ver gevorder en 'n gestandaardiseerde d-dimeermetode behoort teen die begin van 1998 beskikbaar te wees (Nieuwenhuizen, 1997).

Die moontlike rol van publikasievoordeel in die gevolgtrekkingsproses

Ter afsluiting van hierdie afdeling wat handel oor hemostatiese risikofaktore vir KHS, kan daar sekerlik gevra word: “Waarom is daar so min gepubliseerde data wat sogenaamd “negatiewe resultate” of “geen verandering” toon?”

Die kwessie rondom publikasievoordeel is ‘n baie universele probleem en kry weinig aandag by die bespreking en interpretering van literatuur. Resultate wat betekenisvol is, het ‘n groter kans om gepubliseer te word. Navorsers is ook meer geneig om resultate wat betekenisvol verskil, of verander het, voor te lê vir publikasie (De Melker *et al.*, 1993). Ons weet nie wat die omvang van goeie navorsing is wat nie voorgelê is nie omdat dit nie betekenisvol was nie. Daar is egter min wat retrospektief aan hierdie probleem gedoen kan word en laat die navorser geen ander keuse as om versigtig gevolgtrekkings te maak oor die mate waarin hemostatiese veranderlikes risikofaktore vir KHS is nie.

Slotopmerkings

Die voorafgaande hoofstuk kan puntsgewys soos volg opgesom word:

- KHS is 'n belangrike oorsaak van sterftes in sowel Suid-Afrika as in die res van die wêreld, en het 'n groot ekonomiese impak.
- Die voorkoms van FH onder Afrikaners is relatief hoog.
- Vanweë hoë LDL-cholesterolvlakke het FH-pasiënte 'n hoë risiko vir KHS.
- Hoë LDL-cholesterolvlakke in FH-pasiënte word effektief met simvastatien beheer.
- Simvastatien is 'n koste-effektiewe, veilige geneesmiddel wat as sekondêre voorkomende middel KHS-mortaliteit verlaag.
- Die hemostatiese sisteem is 'n komplekse balanssisteem met baie regulerende faktore.
- Benewens die algemene aanvaarde oorsaaklike risikofaktore vir KHS, toon die meeste gepubliseerde navorsing op 'n oorsaaklike verband tussen verhoogde plasmafibrinogeen en KHS.
- Verskeie ander hemostatiese veranderlikes het moontlik ook 'n oorsaaklike verband met KHS.

- Die gevolgtrekkings wat uit die samevatting van gepubliseerde studies gemaak word, moet altyd teen die agtergrond van publikasievoordeel gemaak word.

In die volgende hoofstuk word die leser teen die agtergrond van die literatuur en met bykomende wetenskaplike beredenering na die hipotese van hierdie studie gelei.

HOOFSTUK 3

HIPOTESE

Inleiding

Die doel van hierdie hoofstuk is om die leser, deur die wetenskaplike beredenering van die literatuur, na die hipotese van hierdie studie te lei.

Die effek van simvastatien op die hemostatiese sisteem

Die effek van simvastatien op die lipiede is reeds goed beskryf. Min is egter oor die effek van simvastatien op die hemostatiese sisteem bekend.

In Tabel 3.1 word die gepubliseerde effekte van statiene (simvastatien, lovastatien en pravastatien) op fibrinogeenvlakke opgesom.

Tabel 3.1: Die effek van statiene op plasmafibrinogeenvlakke

Tipe statien	Proefpersone	Effek op fibrinogeen	Verwysing
Simvastatien	27 HC-pasiënte	↔	McDowell <i>et al.</i> , 1991
Simvastatien	18 HC-pasiënte	↔	Bo <i>et al.</i> , 1991
Simvastatien	13 HC-pasiënte	↓	Davi <i>et al.</i> , 1991
Simvastatien	18 heterosigotiese FH	↔	Sandset <i>et al.</i> , 1991
Simvastatien	23 heterosigotiese FH	↔	Illingworth <i>et al.</i> , 1992
Simvastatien	18 HC-pasiënte	↔	Branchi <i>et al.</i> , 1993
Simvastatien	28 NIDDM	↔	Farrer <i>et al.</i> , 1994
Simvastatien	32 IIa, 28 IIb-hiperlipidemie	↔	Farnier <i>et al.</i> , 1994
Simvastatien	12 manlike KHS-pasiënte	↔	Jacobs <i>et al.</i> , 1992
Simvastatien	18 HC-pasiënte	↑	Vorster <i>et al.</i> , 1994
Simvastatien	12 Tipe II HC-pasiënte	↔	Tsuda <i>et al.</i> , 1996
Simvastatien	621 pasiënte met TC>3.5mmol/L	↔	Mitropoulos <i>et al.</i> , 1997
Lovastatien	15 HL-pasiënte	↔	Koppensteiner <i>et al.</i> , 1990
Lovastatien	26 HC-pasiënte	↑	Beigel <i>et al.</i> , 1991a
Lovastatien	13 heterosigotiese FH	↑	Beigel <i>et al.</i> , 1991b
Lovastatien	20 IIa, 10 IIb	↔	Idzior-Walus, 1992
Lovastatien	23 heterosigotiese FH	↔	Illingworth <i>et al.</i> , 1992
Lovastatien	<i>nie vermeld in publikasie</i>	↔	Koenig <i>et al.</i> , 1992
Lovastatien	20 HC (IIa) pasiënte	↓	Mayer <i>et al.</i> , 1992

Tipe stasien	Proefpersone	Effek op fibrinogeen	Verwysing
Lovastasien	± 192 HL-pasiënte	↔	Pirich <i>et al.</i> , 1992
Lovastasien	49 HC-pasiënte	↑	Isaacsohn <i>et al.</i> , 1994
Pravastasien	20 heterosigotiese FH	↓	Jay <i>et al.</i> , 1990
Pravastasien	19 HC-pasiënte	↔	Branchi <i>et al.</i> , 1993
Pravastasien	14 HC-pasiënte	↓	Tsuda <i>et al.</i> , 1993
Pravastasien	16 Tipe II HC-pasiënte	↓	Tsuda <i>et al.</i> , 1996

HC = hipercholesterolemiese

HL = hiperlipoproteïenemiese

NIDDM = nie-insulienafhanklike diabetes mellitus

↓ = verlaging

↑ = verhoging

↔ = geen effek

Uit Tabel 3.1 is dit duidelik dat die meeste studies waarin simvastasien gebruik is en plasmafibrinogeen gemeet is, geen effek van simvastasien op fibrinogeenvlakke kon aantoon nie. Vorster *et al.* (1994) het 'n studie op 68 hiperlipidemiese pasiënte (35 mans en 33 vroue) gerapporteer. In 'n subgroep van 18 pasiënte is 'n verhoging in plasmafibrinogeen van 15.8 % in mans, en 22.3 % in vroue, wat met simvastasien in 'n lipiedkliniek in Potchefstroom behandel is, gedemonstreer. Studies met ander stasione het tot dusver teenstrydige resultate gelewer. Sommige outeurs het 'n verhoging in fibrinogeen (Beigel *et al.*, 1991a), ander 'n verlaging (Jay *et al.*, 1990) en ander geen effek van stasione op fibrinogeen (Illingworth *et al.*, 1992) aangetoon.

Benewens die gepubliseerde effekte van die stasione op fibrinogeen is daar ook ander effekte van die stasione op ander komponente van die hemostatiese sisteem gerapporteer. Die resultate van hierdie studies word in Tabel 3.2 opgesom.

Tabel 3.2: Die effek van die statiene op ander komponente van die hemostatiese sisteem

Tipe stasie	Simvastasie	Lovastasie	Pravastasie	Verwysing
tPA-Ag	↔			Jacobs <i>et al.</i> , 1992
		↔		Isaacsohn <i>et al.</i> , 1994
			↔	Wada <i>et al.</i> , 1993
PAI-1-akt			↓	Wada <i>et al.</i> , 1992
	↔			Sandset <i>et al.</i> , 1991
	↑			Mitropoulos <i>et al.</i> , 1997
PAI-1-Ag	↔		↓	Jacobs <i>et al.</i> , 1992
				Wada <i>et al.</i> , 1993
		↓		Isaacsohn <i>et al.</i> , 1994
Antitrombien		↔		Mayer <i>et al.</i> , 1992
		↓		Idzior-Walus, 1992
	↔			Bo <i>et al.</i> , 1991
Anti-plasmin		↔		Mayer <i>et al.</i> , 1992
Plasminogeen		↔		Mayer <i>et al.</i> , 1992
		↓		Idzior-Walus, 1992
Faktor VIIc		↓		Idzior-Walus, 1992
	↔			Bo <i>et al.</i> , 1991
	↔			Mitropoulos <i>et al.</i> , 1997
	↑			Sandset <i>et al.</i> , 1991
Faktor VII-Ag	↓			Mitropoulos <i>et al.</i> , 1997
	↔			Sandset <i>et al.</i> , 1991
Faktor VIIIc	↓			Bo <i>et al.</i> , 1991
Faktor XII-akt	↔			Mitropoulos <i>et al.</i> , 1997
Faktor XII-Ag	↔			Mitropoulos <i>et al.</i> , 1997
FpA			↓	Wada <i>et al.</i> , 1992
			↓	Wada <i>et al.</i> , 1993
	↔			Bo <i>et al.</i> , 1991
TAT			↓	Wada <i>et al.</i> , 1992
			↓	Wada <i>et al.</i> , 1993
PAP			↑	Wada <i>et al.</i> , 1992
F1+2	↔			Mitropoulos <i>et al.</i> , 1997
D-dimeer			↓	Wada <i>et al.</i> , 1993
FDP			↔	Wada <i>et al.</i> , 1993
Trombomodulien			↓	Wada <i>et al.</i> , 1992
			↓	Wada <i>et al.</i> , 1993
EPI	↓			Sandset <i>et al.</i> , 1991
Plaatjiefunksie	↔			Brøijersén <i>et al.</i> , 1997
tPA-Ag	weefselplasminogeenaktiveerder-antigeen		Faktor VII-Ag	Faktor VII-antigeen
PAI-akt	plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1-aktiwiteit		Faktor XII-akt	Faktor XII-aktiwiteit
PAI-Ag	plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1-antigeen		Faktor XII-Ag	Faktor XII-antigeen
TAT	trombien-antitrombienkompleks		Faktor VIIc	Faktor VII-koagulantaktiwiteit
EPI	ekstrinsiekeweg-inhibeerder		Faktor VIIIc	Faktor VIII-koagulantaktiwiteit
PAP	plasmin- α_2 -antiplasminkompleks		F1+2	Protrombienfragmente 1+2
FpA	fibrinopeptied A		FDP	Fibrienaafbraakprodukte

↓ = verlaging

↑ = verhoging

↔ = geen effek

Uit Tabel 3.2 kan gesien word dat daar nog min oor die effek van simvastatien op ander komponente van die hemostatiese sisteem bekend is. Daar is ook te min inligting bekend oor die effek van statiene op fibrinogeen en ander hemostatiese veranderlikes om te spekuleer oor moontlike gevolge van statiene op die hemostatiese sisteem as eenheid.

Fisiologiese basis van die hipotese

Die basis van fisiologie is dat alle organismes na homeostase streef op alle vlakke van funksionering. Indien homeostase versteur word, sal daar kompensatoriese meganismes in werking kom om weer homeostase te bewerkstellig. Waarnemings deur Vorster *et al.* (1994) het die vermoede laat ontstaan dat behandeling van hipercholesterolemiese- en FH-proefpersone met simvastatien die plasma-fibrinogeenkonsentrasie in sommige gevalle mag verhoog. Vanuit 'n fisiologiese oogpunt behoort hierdie protrombotiese verandering voor gekompenseer word deur 'n moontlike verandering in die vlakke van een of meer van die kompensatoriese ensieme of molekule. Ten spyte van die verhoging in fibrinogeen behoort die hemostatiese balans dus gehandhaaf te word.

Die implikasies van die *Scandinavian Simvastatin Survival Study* vir die formulering van die hipotese

Die resultate van die 4S-studie het egter belangrike implikasies vir die formulering van 'n moontlike hipotese. Indien simvastatien fibrinogeenvlakke verhoog, soos Vorster *et al.* (1994) aangetoon het, sou 'n mens verwag dat daar 'n negatiewe effek op KHS-morbiditeit en -mortaliteit sal wees. Die besondere bydrae van die 4S is dat dit die eerste lipiedverlagende intervensiestudie is wat nie net mortaliteit as gevolg van KHS verlaag het nie maar ook totale mortaliteit verlaag het (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994). Gesien vanuit 'n hemostatiese en homeostatiese oogpunt soos hierbo geformuleer, kan die volgende moontlike verklarings vir die 4S-resultate aangebied word.

- Die 4S is 'n sekondêre voorkomende studie (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994) waarin proefpersone met MI en dus moontlik verhoogde fibrinogeen (Heinrich *et al.*, 1992) deelgeneem het. Dit is moontlik dat hoë

vlakke van 'n molekule nie maklik as gevolg van 'n intervensie verder bo die normale verwysingsperke verhoog kan word nie.

- 'n Moontlikheid is dat vatbare individue in die simvastatiengroep wel 'n verhoging in fibrinogeen ondervind het, maar dat die verlaging in cholesterol hierdie moontlik negatiewe effek van fibrinogeen oorry het.
- 'n Verdere moontlike verklaring vir die 4S-resultate kan wees dat fibrinogeen wel tydens simvastatienbehandeling verhoog en so bygedra het tot die progressie van aterosklerose in die proefgroep. Daar kon egter ook kompensatoriese veranderinge as gevolg van simvastatienbehandeling gewees het wat die trombotiese potensiaal laat afneem het en dus ook die voorkoms van nuwe infarke (morbiditeit en mortaliteit). Die afname in cholesterol en die afname in trombotiese potensiaal van die hemostatiese sisteem kan dus saam verantwoordelik wees vir die afname in mortaliteit en morbiditeit.

Die gevolgtrekking uit hierdie moontlike verklarings van die 4S wat simvastatien en fibrinogeen betref, is dat, hoewel simvastatien fibrinogeen kan verhoog, soos deur Vorster *et al.* (1994) bevind is, dit ook terselfdertyd KHS-mortaliteit en -morbiditeit voordelig kan beïnvloed.

Fibrinogeen - oorsaaklike risikofaktor of merker?

Die vraag ontstaan of fibrinogeen werklik 'n oorsaaklike risikofaktor vir KHS is. Daar is heelwat bewyse uit die literatuur wat daarop dui dat fibrinogeen wel 'n oorsaaklike risikofaktor vir KHS is (Koenig, 1992). Gesien in die lig van publikasievoordeel en omdat oorsaaklikheid nog nie bo alle twyfel bewys is nie, en vanweë die feit dat die hemostatiese sisteem 'n balanssisteem is, bestaan die moontlikheid dat dit eerder 'n wanbalans in die hemostatiese sisteem as geheel is, wat saam met ander bewese risikofaktore verantwoordelik is vir die ontstaan en progressie van aterosklerose. Fibrinogeen, 'n akute-faseproteïen, kan moontlik beskou word as 'n baie goeie merker van 'n werklike risikofaktor of van die aterosklerotiese proses self. Hierdie siening is in wese spekulatief, maar totdat die teendeel bewys is, bly dit 'n moontlikheid.

Doel van die studie

Die doel van hierdie studie is om die effek van simvastatien, 'n HMG-KoA-reduktase-inhibeerder, op plasmafibrinogeen te verifieer en om die effek van simvastatien op ander hemostatiese veranderlikes in FH-pasiënte te bepaal.

Formulering van die hipotese

Die hipotese wat in hierdie studie getoets word, is dat simvastatien plasmafibrinogeen, soos gemeet met 'n funksionele metode, in FH-pasiënte sal verhoog. Hierdie verhoging sal gepaard gaan met kompensatoriese veranderinge. Die kompensatoriese verandering mag óf antikoagulatories (toenames in ATIII of afnames in trombien-antitrombienkompleks (TAT)), óf profibrinolities (afnames in PAI-1 en α_2 -antiplasmin of toenames in PAP) wees.

Uniekheid en betekenis van die studie

In die huidige Suid-Afrikaanse navorsingsparadigma is dit altyd nodig om te weet wat 'n betrokke studie uniek maak en wat daaruit geleer en in die praktyk toegepas kan word.

Die uniekheid van die studie is tweërlei, waarvan die eerste die proefgroep is. Die hoë voorkoms van FH in Suid-Afrika maak dit geografies 'n goeie plek om navorsing op FH te doen. Die tweede uniekheid aan die studie is die holistiese benadering wat gevolg is in die beplanning en formulering van die hipotese en die benadering tot die studieveld in sy geheel. Die praktiese implikasie van die resultate van die studie is dat veranderinge in die hemostatiese sisteem van FH-pasiënte wat met simvastatien behandel word, moontlik gemoniteer behoort te word.

Die volgende vrae sal beantwoord word:

- Verhoog simvastatienbehandeling plasmafibrinogeenvlakke in FH-pasiënte?
- Watter ander hemostatiese veranderinge kan verwag word tydens simvastatienbehandeling in FH-pasiënte?
- Is daar enige sprake van kompensatoriese veranderinge in die hemostatiese sisteem na simvastatienbehandeling?
- Wat is die omvang van enige kompensatoriese veranderinge?

Benewens hierdie vrae wat beantwoord sal word, sal die studie bydra tot die verwring van nuwe kennis en insig oor die studieveld van FH, bloedstolling, fibrinolise en KHS.

In die volgende hoofstuk word die metodologie wat in hierdie studie gebruik is in meer besonderhede bespreek.

HOOFSTUK 4

METODE

Inleiding

In hierdie hoofstuk word die metodologie waarvan gebruik gemaak is in hierdie studie verduidelik. Die insluitingskriteria en studieontwerp word eerstens bespreek, waarna 'n bespreking van die basislyneienskappe van die proefpersone, die bloedmonsterbereiding, en die beginsels en ander aspekte van die analitiese metodes volg.

Proefpersone

Moontlike proefpersone is geïdentifiseer uit die kliniekkords van die Lipiedkliniek aan die Potchefstroomse Universiteit vir Christelike Hoër Onderwys (PU vir CHO). Die proefpersone is telefonies gewerf en 12 mans en 17 vroue het uiteindelik aan alle in- en uitsluitingskriteria voldoen. Nege van die vroue was postmenopousaal. Vyf-en-twintig proefpersone is op grond van bekende LDL-reseptormutasies ingesluit en vier op grond van die kliniese kriteria vir FH. Negentien proefpersone het 'n LDL-reseptormutasie op ekson 4 en ses op ekson 9 gehad. Een van die vroulike proefpersone het aan die studie onttrek na Week 8 van die simvastatienbehandelingsperiode omdat sy verhuis het. Haar resultate is waar moontlik ingesluit.

In- en uitsluitingskriteria

Die doel met insluitingskriteria was enersyds om die proefgroep so homogeen moontlik te kry, en andersyds om toe te sien dat die medikasie met veiligheid gebruik kon word. Moontlike proefpersone is op grond van die uitsluitingskriteria uitgesluit, omdat al die uitsluitingskriteria wesentliche effekte op die hemostatiese sisteem en algemene fisiologie het. Die in- en uitsluitingskriteria wat vir die werwing van proefpersone in hierdie studie gegeld het, word in Tabel 4.1 opgesom.

Tabel 4.1 In- en uitsluitingskriteria

Insluitingskriteria	Uitsluitingskriteria
<ul style="list-style-type: none"> • 2 Maande op voorgeskrewe lae-vet, hoë-vesel-dieet • Kreatinienkinase (CK) tussen 25 en 195 E/L • FH - LDL-reseptormutasie op ekson 4 of 9 van die LDL-reseptorgeen of 'n TC-konsentrasie bo 7.5 mmol/L gekombineer met tendon xanthomata of korneale arkusse en 'n familie-geskiedenis van KHS • Serumtriglisieriede onder 4.5 mmol/L • Alanientransaminase (ALT) konsentrasie tussen 5 en 30 E/L 	<ul style="list-style-type: none"> • Rook • Onlangse (3 maande) chirurgie • Chroniese infeksies • Diabetes mellitus • Abnormale tiroïedfunksie • Swangerskap of laktasie • Trombolitiese behandeling • Gebruik van immuno-onderdrukkende middels

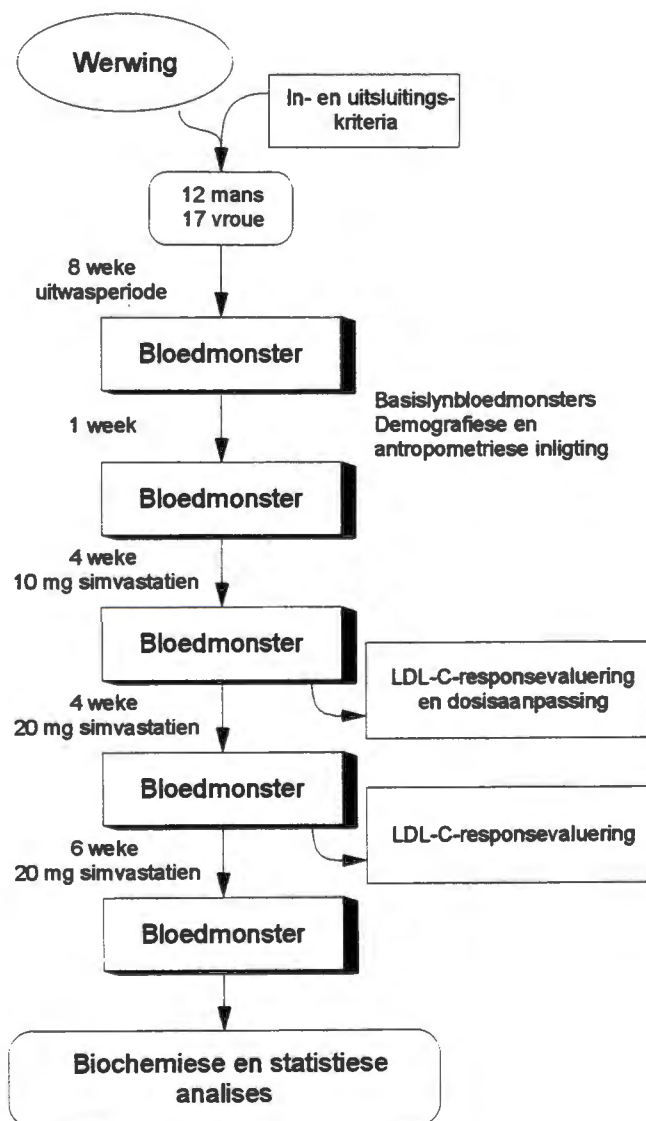
Veiligheidsmaatreëls

'n Geringe styging in ALT-konsentrasie kan verwag word tydens simvastatien-behandeling. Indien die ALT-konsentrasie in enige proefpersoon bo 90 E/L sou styg, sou die persoon aan die studie onttrek word. Miopatie as gevolg van simvastatienbehandeling word selde aangetref. Alle proefpersone is egter gevra om dadelik enige spiermoegheid of -teerheid aan te meld. Indien CK-konsentrasies bo 1950 E/L sou styg of miopatie vermoed word, sou deelname aan die studie gestaak word.

Studieontwerp en verloop van die studie

Die studieontwerp wat in hierdie studie gebruik is en die verloop van die studie word skematies in Figuur 4.1 uitgebeeld.

Figuur 4.1 'n Skematiese uitbeelding van die studieontwerp en die verloop van die studie.



Bloedmonsterbereiding

Veneuse bloedmonsters is tussen 07:00 en 10:00 by vastende pasiënte versamel met behulp van 'n dubbelspuitmetode en 'n 21G-infusiestel en steriele spuite. Vir die bereiding van serum is bloed in glasbuis versamel en toegelaat om volledig te stol, waarna dit vir 10 minute teen 2500g gesentrifugeer is om die serum van die res van die bloedbestanddele te skei. Die serum is in geskikte deelvolumes verdeel en by -75°C gestoor totdat die analises gedoen is. Sitraatplasma is berei deur 4.5 mL bloed met 0.5 mL sitraat-bufferoplossing (0.1 mol/L, pH 4.5) te verdun. Die sitraatbloed is vir 10 minute teen 2500g gesentrifugeer waarna die plasma verwyder

is en in deelvolumes by -75°C gestoor is totdat die analyses gedoen is. Alle voorskrifte vir die hantering van bloed soos voorgeskryf deur die *Leiden Fibrinolysis Working Party* is streng gevolg (Kluft & Verheijen, 1990).

Biochemiese veranderlikes

Die LDL-reseptormutasies op ekson 4 en ekson 9 van die LDL-reseptorgeen is met behulp van 'n polimerasekettingreaksiemetode geïdentifiseer, soos dit deur Kotze *et al.* (1991) gepubliseer is.

In Tabel 4.2 word die metodes opgesom waarmee die res van die biochemiese veranderlikes in hierdie studie gemeet is.

Tabel 4.2: Metodes waarmee biochemiese veranderlikes gemeet is

Veranderlike	Metode of verwysing	Verskaffer van reagentie
Kreatinien	Rossignol <i>et al.</i> , 1984	Technicon Omnipak
Totale proteïen (TP)	Gornall <i>et al.</i> , 1949	Technicon Omnipak
Albumien	Doumas <i>et al.</i> , 1971	Technicon Omnipak
ALT	IFCB, 1978	Technicon Omnipak
CK	Szasz <i>et al.</i> , 1976	Technicon Omnipak
TC	Allain <i>et al.</i> , 1974	Technicon Omnipak
LDL-C	Friedewald formule	
HDL-C	Merck hand-metode	Merck
Triglisieriede (TG)	Fossati & Prencipe, 1982	Technicon Omnipak
Glukose	Slein <i>et al.</i> , 1950	Technicon Omnipak
Fibrinogeen	Clauss <i>et al.</i> , 1957	Instrumentation Laboratories
ATIII	Aktiwiteit	Instrumentation Laboratories
α_2 -AP	Aktiwiteit	Instrumentation Laboratories
D-dimeer	ELISA	Behring
PAP	ELISA	Behring
TAT	ELISA	Behring
PAI-1@	Indirekte ensimatiese metode	Biopool
tPA-antigeen (tPA-Ag)	ELISA	Biopool

IFCB = International Federation of Clinical Biochemistry

ELISA = "Enzyme-linked immunosorbent assay"

@ PAI-1 verwys spesifiek na die aktiwiteit van PAI-1 en nie na ander vorme daarvan nie.

Standaarde en kontroles

Alle analyses wat by die Departement Chemiese Patologie van die Universiteit van Pretoria (UP) gedoen is, is as deel van die normale kwaliteitkontrolesiklus gedoen. Die meeste van die toetsstelle waarmee analyses by die PU vir CHO gedoen is, het standarde en kontroleplasmas ingesluit. 'n Addisionele fibrinolisekontroleplasma is

van Biopool (Katalogus no. 50720, Umeå, Swede) aangekoop vir gebruik as normale kontrole vir PAI-1 en tPA-antigeenanalises. 'n Internasionaal-aanvaarde fibrinogeenkontroleplasma is van die *National Institute for Biological Standards and Control* (kode 89/644, NIBSC, Hertfordshire, VK) aangekoop. Die gebruik van hierdie standaard maak vergelykings moontlik tussen die absolute fibrinogeenkonsentrasies soos gemeet in hierdie studie en resultate van ander studies wat ook hierdie standaard gebruik het. Dit maak dit voorts ook moontlik om verhoogde fibrinogeenkonsentrasies op 'n internasionaal gestandaardiseerde wyse te identifiseer.

Verwysingsreikwydtes

Die fisiologiese reikwydtes van biochemiese veranderlikes word in verskeie basiese fisiologiehandboeke beskryf. In hierdie studie is die fisiologiese verwysingsreikwydtes verkry uit die wetenskaplike literatuur, UP, en ook van die vervaardigers van toetsstelle van sekere van die veranderlikes (kyk Tabel 4.3).

Tabel 4.3 Verwysingsreikwydtes van biochemiese veranderlikes

Veranderlike	Reikwydte - mans	Reikwydte - vroue	Verwysing
Kreatinien	81 - 114 $\mu\text{mol/L}$	67 - 97 $\mu\text{mol/L}$	UP Chemiese Patologie
TP	66 - 79 g/L	66 - 79 g/L	UP Chemiese Patologie
Albumien	39 - 50 g/L	39 - 50 g/L	UP Chemiese Patologie
ALT	8 - 30 E/L	8 - 30 E/L	UP Chemiese Patologie
CK	45 - 165 IE/L	45 - 165 IE/L	UP Chemiese Patologie
TC (oud \leq 20)	< 4.00 mmol/L	< 4.00	Rossouw <i>et al.</i> , 1988
(oud \leq 30)	< 4.64	< 4.64	
(oud \leq 40)	< 5.04	< 5.04	
(oud \leq 50)	< 5.44	< 5.44	
(oud \leq 60)	< 5.80	< 5.80	
(oud > 60)	< 5.80	< 5.80	
LDL-C (oud \leq 20)	< 2.40 mmol/L	< 2.40 mmol/L	Vermaak <i>et al.</i> , 1991
(oud \leq 30)	< 2.71	< 2.71	
(oud \leq 40)	< 3.13	< 3.13	
(oud \leq 50)	< 3.32	< 3.32	
(oud \leq 60)	< 3.50	< 3.50	
(oud > 60)	< 3.54	< 3.54	
HDL-C	> 1 mmol/L	> 1 mmol/L	Rossouw <i>et al.</i> , 1988
TG	< 2.3 mmol/L	< 2.3 mmol/L	Rossouw <i>et al.</i> , 1988
Glukose	3.5 - 6.2 mmol/L	3.5 - 6.2 mmol/L	UP Chemiese Patologie
Fibrinogeen	1.8 - 3.5 g/L	1.8 - 3.5 g/L	Cook & Ubben, 1991
TAT	1.0 - 1.4 $\mu\text{g/L}$	1.0 - 1.4 $\mu\text{g/L}$	Behring-verwysingsreikwydte

Veranderlike	Reikwydte - mans	Reikwydte - vroue	Verwysing
PAP	0.10 - 0.37 mg/L	0.10 - 0.37 mg/L	Behring-verwysingsreikwydte
D-dimeer	4 - 78 µg/L	4 - 78 µg/L	Behring-verwysingsreikwydte
ATIII	50-150 %	50-150 %	IL-verwysingsreikwydte
α ₂ -AP	50-150 %	50-150 %	IL-verwysingsreikwydte
tPA-Ag	5.5 ng/mL	5.5 ng/mL	Rånby <i>et al.</i> , 1990
PAI-1	10.4 IE/L	10.4 IE/L	Rånby <i>et al.</i> , 1990

Analitiese koëffisiënt van variasie

Die koëffisiënt van variasie (KvV) gee 'n aanduiding van die mate waarin analitiese variasie verantwoordelik mag wees vir variasie in 'n spesifieke veranderlike. Na die herhaaldelike analisering van 'n standaard (4 - 8 keer) word 'n rekenkundige gemiddeld en standaardafwyking van die verkree konsentrasie bereken. Die KvV word daarna met die volgende formule bereken.

$$KvV = \frac{\text{Standaardafwyking}}{\text{Gemiddeld}} \times 100$$

In Tabel 4.4 word die KvV uiteengesit wat in hierdie studie vir elke veranderlike bereken is.

Tabel 4.4 Die gemiddelde koëffisiënt van variasie van die biochemiese metodes wat in hierdie studie bereken is

Veranderlike	Gemiddelde KvV (%)	Veranderlike	Gemiddelde KvV (%)
Kreatinien	4.17	Fibrinogeen*	0
TP	3.23	ATIII*	2.74
Albumien	2.60	α ₂ -AP *	1.01
ALT	3.00	D-dimeer*	3.96
CK	3.65	PAP*	4.12
TC	2.70	TAT*	6.81
TG	2.10	PAI-1 *	3.30
Glukose	2.67	tPA-Ag*	9.43

Analises by UP gedoen

*Analises by die PU vir CHO gedoen

Etiese aspekte van die studie

Etiese toestemming vir die uitvoer van die studie is van die Etiekkomitee van die PU vir CHO verkry. Alle proefpersone het skriftelik ingeligte toestemming gegee vir deelname aan die studie.

Statistiese verwerking

Die statistiese verwerking van die data is met behulp van 'n persoonlike rekenaar en die sagtewarepakket "Statistica 5.0 for Windows" gedoen. Daar is van nie-parametriese metodes gebruik gemaak, omdat die data nie normaal versprei was nie. Basislynverskille tussen geslagte is met behulp van *Mann-Whitney U*-toetse bereken. Betekenisvolle groepsverskille tussen dosisaanpassings is met behulp van *Wilcoxon* se gepaarde *t*-toetse bereken. Spearman se rangorde-korrelasiekoëffisiënte is bereken en 'n p -waarde ≤ 0.05 is as statisties betekenisvol aanvaar. As gevolg van die nie-normale verspreiding van die data sal alle resultate as mediane met interkwartielreikwydtes aangebied word.

HOOFSTUK 5

RESULTATE

Inleiding

In hierdie hoofstuk word die resultate van hierdie studie aangebied en vergelyk met die resultate van ander studies. Daar is min bekend oor die aard van hemostatiese abnormaliteite tydens FH. Aspekte van die vlakke van sekere veranderlikes wat nie in die literatuuragtergrond bespreek is nie, word in meer diepte bespreek. Daar sal meer klem gelê word op die veranderlikes wat direk op die hipotesestelling betrekking het as op die ander veranderlikes.

Die doel van hierdie hoofstuk is om:

- geslagsverskille ten opsigte van die gemete veranderlikes te bespreek in die lig van gepubliseerde bewyse vir geslagsverskille;
- te probeer aantoon of vlakke van veranderlikes tydens FH verskil van dié van gesonde mense;
- bekende en nuwe korrelasies tussen veranderlikes te beskryf;
- die determinante van die verskillende hemostatiese veranderlikes te identifiseer;
- die veranderinge wat tydens simvastatienbehandeling voorkom te beskryf, te vergelyk met die resultate van ander outeurs en om die verskille te probeer verklaar;
- die veranderinge in veranderlikes oor die simvastatienbehandelingsperiode van 14 weke met mekaar te korreleer;
- die individuele veranderinge in die hemostatiese sisteem te beskryf, en om
- die individuele veranderinge in die hemostatiese sisteem teen die agtergrond van die veranderinge in plasmafibrinogeen te beskryf en te bespreek

BASISLYNVLAKKE EN GESLAGSVERSKILLE

Die frekwensie van die twee algemene LDL-reseptormutasies onder Afrikaners in hierdie proefgroep word in Tabel 5.1 opgesom.

Tabel 5.1 Die frekwensie van die twee algemene LDL-reseptormutasies onder Afrikaners in hierdie proefgroep

	Ekson 4 (FH1)	Ekson 9 (FH2)	Totaal	Onbekend
Mans	8	1	9	3
Vroue	11	5	16	1
Totaal	19	6		4

Die vier proefpersone van wie die LDL-reseptormutasie as “onbekend” aangedui word voldoen wel aan die kliniese vereistes van FH soos in Tabel 4.1 gemeld.

In Tabel 5.2 word die mediaan [interkwartielreikwydte] basislynvlakke en die verskille tussen mans en vroue vir alle gemete veranderlikes opgesom.

Tabel 5.2 Basislynverskille tussen mans en vroue

Veranderlike	Mans (n=12)	Vroue (n=17)
Ouderdom (jaar)	40.0 [26.0]	43.0 [20.0]
LMI (kg/m ²)	25.9 [6.15]	24.6 [5.83]
Kreatinien (μmol/L)	99.0 [14.3] •	84.5 [7.00] •
Proteïen (g/L)	73.2 [2.25]	71.0 [8.00]
Albumien (g/L)	45.8 [3.27] ^Ω	43.0 [5.00] ^Ω
ALT (E/L)	15.9 [14.0] [⊗]	11.0 [7.00] [⊗]
CK (IE/L)	144 [95.1] [□]	57.9 [31.3] [□]
TC (mmol/L)	9.55 [2.63]	9.50 [2.20]
LDL-C (mmol/L)	7.54 [3.12]	7.34 [1.81]
HDL-C (mmol/L)	1.25 [0.39]	1.45 [0.47]
TG (mmol/L)	1.51 [0.80]	1.26 [1.07]
Glukose (mmol/L)	5.10 [0.67]	4.90 [0.46]
Fibrinogeen (g/L)	2.75 [0.75] *	3.31 [0.99] *
tPA-Ag (ng/mL)	9.95 [7.10]	7.75 [5.22]
PAI-1 (IE/L)	29.6 [10.6]	35.3 [9.49]
PAP (mg/L)	0.21 [0.13] #	0.39 [0.39] #
TAT (μg/L)	1.50 [0.63]	1.65 [0.61]
D-dimeer (μg/L)	3.90 [4.40] @	12.0 [10.6] @
ATIII (%)	112 [17.5]	118 [21.0]
α ₂ -AP (%)	86.0 [9.50]	89.0 [11.0]
TAT:PAP-verhouding	6.11 [5.44]	4.39 [3.59]

Mediane met dieselfde simbool verskil betekenisvol van mekaar ($p \leq 0.05$)

In gevalle waar die gemiddeldes van ander studies aangegee word, verwys die getal in ronde hakies na die standaardafwyking en nie na die interkwartielreikwydte nie.

tussen pre- en postmenopousale vroue was nie, word daar nie tussen pre- en postmenopousale vroue onderskei nie.

Kreatinien

Kreatinien is 'n afvalproduk van kreatien en word deur die niere uitgeskei. Die meting van kreatinienkonsentrasie in die serum gee 'n aanduiding van nierfunksie (Faulkner & King, 1976).

Die mediaankreatinienkonsentrasie van die FH-mans (99.0 [14.3] $\mu\text{mol/L}$) val binne die aanvaarde verwysingsreikwydte van 81-114 $\mu\text{mol/L}$ vir gesonde mans. Die mediaankreatinienkonsentrasie van die FH-vroue (84.5 [7.00] $\mu\text{mol/L}$) val ook binne die aanvaarde verwysingsreikwydte van 67-97 $\mu\text{mol/L}$ vir gesonde vroue.

Die normale basislynkreatinienvlakke van hierdie proefgroep dui dus op normale nierfunksie.

Totale proteïen en albumien

Die bepaling van TP en albumienkonsentrasie in serum word vir 'n verskeidenheid redes en onder verskillende toestande gedoen. Beide word onder andere deur die volumestatus van die pasiënt beïnvloed.

Die TP-vlakke in hierdie proefgroep het binne die verwysingsreikwydte geval en geen verskil is tussen die mans (73.2 [2.25] g/L) en die vroue (71.0 [8.00] g/L) gevind nie. Daar was egter 'n statisties betekenisvolle verskil in albumienkonsentrasie tussen die mans (45.8 [3.27] g/L) en die vroue (43.0 [5.00] g/L). Hierdie verskil is egter van geen kliniese belang nie. Die albumienvlakke was almal binne die verwysingsreikwydte en die verskille kan nie aan enige onderliggende patologiese toestand toegeskryf word nie.

Alanienaminotransferase

Serum-ALT is veral tydens akute lewerskade verhoog en die meting van ALT-vlakke gee dus 'n aanduiding van lewerfunksie (Raphael *et al.*, 1983).

Kreatienkinase

Kreatienkinase is ensiem wat hoofsaaklik in die spiere voorkom. Verhoogde vlakke van CK word byna altyd deur beskadiging van die miokardium of skeletspiere veroorsaak en word veral in die diagnosering van MI gebruik (Raphael *et al.*, 1983). Verhoogde vlakke kom ook na strawwe fisiese oefening voor (Raphael *et al.*, 1983).

Die mediaan-CK-konsentrasies in hierdie groep was 144 [95.1] IE/L in die mans en 57.9 [31.3] IE/L in die vroue. Slegs drie van die mans het 'n basislyn-CK-konsentrasie van minder as 100 IE/L gehad, terwyl vier mans CK-vlakke bo 165 IE/L gehad het. Een vrou het 'n basislyn-CK-konsentrasie bo 165 IE/L gehad en een vrou 'n vlak tussen 100 en 165 IE/L. Die geslagsverskil in CK-konsentrasie in hierdie studiepopulasie is van onbekende oorsprong. Alhoewel binne normale perke dui die hoër CK-vlakke in die mans moontlik op 'n laegraadspiermiopatie as gevolg van statienbehandeling.

Serumlipiede

Die basislyn-TC- en -LDL-C-vlakke van proefpersone in hierdie studie weerspieël die feit dat heterosigotiese familiële hipercholesterolemie deur verhoogde TC- en LDL-C-vlakke gekarakteriseer word. Die mediaan-basislyn-TC-konsentrasie in die mans was 9.55 [2.63] mmol/L en in die vroue 9.50 [2.20] mmol/L. Die mediaan-basislyn-LDL-C-konsentrasie in die mans was 7.54 [3.12] mmol/L en 7.34 [1.81] mmol/L in die vroue.

Die mediaan-basislyn-HDL-C-konsentrasie was 1.25 [0.39] mmol/L in die mans en 1.45 [0.47] mmol/L in die vroue. Die mediaan-basislyn-TG-konsentrasie was 1.51 [0.80] mmol/L in die mans en 1.26 [1.07] mmol/L in die vroue. Die mediaan-basislyn-HDL-C-konsentrasies van die FH-mans en FH-vroue het binne die normale grense gelê. Die mediaan-basislyn-TG-konsentrasies het ook binne die normale grense geval, hoofsaaklik omdat verhoogde TG as uitsluitingskriterium gebruik is.

Alhoewel daar 'n neiging was vir mediaan-basislyn-HDL-C-vlakke om hoër in vroue as in mans te wees (1.45 [0.47] mmol/L teenoor 1.25 [0.39] mmol/L), kon geen statisties betekenisvolle geslagsverskille vir enige van die lipiedveranderlikes aangetoon word nie.

Vastende serumglukose

Alle vastende basislynglukosekonsentrasies was binne normale perke en bevestig dat geen een van die proefpersone aan hiperglukemie en moontlik diabetes mellitus gelei het nie.

Fibrinogeen

Die betekenisvolle hoër plasmafibrinogeen in vroue is reeds deur verskeie epidemiologiese studies soos ARIC (Folsom *et al.*, 1992), en die *Scottish Heart Health Study* (Lee *et al.*, 1990) gevind. Soos in die gesonde populasie, kom hierdie geslagsverskil in fibrinogeenkonsentrasie ook in heterosigotiese FH-proefpersone voor (Jay *et al.*, 1990). Die resultate van hierdie studie is dus in ooreenstemming met die resultate van vorige studies wat hoër plasmafibrinogeenkonsentrasies in vroue as in mans gerapporteer het.

Die plasmafibrinogeen in FH-proefpersone is hoër as dié in proefpersone met ander lipied-abnormaliteite (Richter *et al.*, 1992). Plasmafibrinogeenvlakke in hipercholesterolemiese mans is ook betekenisvol hoër as dié van gesonde mans (Razavian *et al.*, 1992).

Die mediaanfibrinogeenkonsentrasies van 2.75 [0.75] g/L in die mans en 3.31 [0.99] g/L in die vroue van hierdie proefgroep is in die hoër gedeelte van die normale reikwydte van 1.8-3.5 g/L soos deur Cook & Ubben (1991) aangegee word. As gevolg van verskille in die onderskeie meetmetodes (Palareti *et al.*, 1992) en die gebruik van verskillende standaarde, word die absolute fibrinogeenwaardes nie met waardes van ander studies vergelyk nie.

Weefselplasminogeenaktiveerder-antigeen

Verskeie outeurs het hoër tPA-Ag in gesonde mans as in gesonde vroue gerapporteer (Siegert *et al.*, 1994; Stegnar & Pentek, 1992). In hierdie studie kon geen betekenisvolle geslagsverskille ten opsigte van tPA-Ag in FH-pasiënte aangetoon word nie. Daar was egter 'n neiging vir tPA-Ag om hoër in die mans as die vroue te wees (9.95 [7.10] ng/mL in die mans teenoor 7.75 [5.22] ng/mL in die vroue).

Di Minno en medewerkers (1990) het normale tPA-Ag in vyf homosigotiese FH-pasiënte gerapporteer. Die resultate van hierdie studie toon ook fisiologies normale vlakke van tPA-Ag in heterosigotiese FH-mans en -vroue.

Plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1-aktiwiteit

Die onderhawige studie kon geen betekenisvolle verskille in PAI-1 tussen FH-mans en FH-vroue (FH-mans 29.6 [10.6] IE/L en FH-vroue 35.3 [9.49] IE/L) aantoon nie. Dit is in teenstelling met die resultate van Siegert *et al.* (1994), wat hoër PAI-1 in mans as in vroue gerapporteer het. Stegnar en Pentek (1992) kon slegs in die ouderdomsgroep 31-40 jaar 'n verskil in PAI-1 tussen gesonde mans en vroue aantoon.

Hipercholesterolemie word met hoë PAI-1 geassosieer (Wada *et al.*, 1992; Wada *et al.*, 1993). Stegnar & Pentek (1993) toon egter normale PAI-1 in proefpersone met TC bo 6.5 mmol/L en Di Minno *et al.* (1990) beskryf normale PAI-1 in 'n baie klein groep homosigotiese FH-pasiënte. Die resultate van die onderhawige studie toon wel verhoogde PAI-1 in FH-mans en FH-vroue (29.6 [10.6] IE/L en 35.3 [9.49] IE/L) aan, en is dus in teenstelling met die resultate van die voorafgenoemde studies.

Alhoewel daar in die literatuur nie eenstemmigheid is oor die aktiwiteit van PAI-1 in hipercholesterolemiese proefpersone nie, ondersteun die resultate van hierdie studie die hipotese dat PAI-1 verhoog is in hipercholesterolemiese proefpersone.

Plasmien- α_2 -antiplasmienkompleks

Die aktivering van die fibrinolitiese sisteem lei tot die vorming van komplekse tussen plasmien en sy inhibeerder α_2 -antiplasmien. Die meting van die konsentrasie van hierdie komplekse (PAP) verskaf inligting aangaande die vlak van aktivering van die fibrinolitiese sisteem (Meijer *et al.*, 1994).

In 'n studie met 113 gesonde proefpersone is die gemiddelde PAP-waarde as 0.37 (0.19) mg/L gemeet (Meijer *et al.*, 1994). Die gemiddeldes vir die geslagte was 0.33 (0.14) mg/L, en 0.40 (0.21) mg/L vir die mans en vroue onderskeidelik. Die verskil tussen die mans en vroue was nie statisties betekenisvol nie (Meijer *et al.*, 1994). Omdat daar verskille in die absolute waardes wat gemeet word in gesonde mense

bestaan (Meijer *et al.*, 1994), word die resultaatvergelyking beperk tot studies wat van dieselfde metode gebruik gemaak het.

In vergelyking met gesonde persone is verhoogde PAP-konsentrasies reeds in toestande soos verspreide intravaskulêre stolling (Fukao *et al.*, 1992; Levi *et al.*, 1992), DVT (Blanke *et al.*, 1987) en pulmonêre embolisme (Blanke *et al.*, 1987).

Die mediaan-PAP-konsentrasie in die FH-mans in die onderhawige studie was 0.21 [0.13] mg/L en 0.39 [0.39] mg/L in die FH-vroue. Dit is dus duidelik dat die FH-mans van hierdie populasie 'n verlaagde aktivering van die fibrinolitiese sisteem ondervind.

Trombien-antitrombienkompleks

TAT word gevorm wanneer trombien deur ATIII geïnhibeer word. Die meting van TAT-konsentrasie word gebruik om protrombotiese toestande te identifiseer en gee 'n aanduiding van die vlak van aktivering van die stollingskaskade (Bauer & Rosenberg, 1987; Prisco, 1990).

In 'n Poolse populasiesteekproef van 417 mans en vroue was die mediaan-TAT-waardes 1.84 µg/L in die mans, en 2.0 µg/L in die vroue (Musial *et al.*, 1997). Giansante *et al.* (1994) het 'n betekenisvolle geslagsverskil in 516 ewekansig-gekose proefpersone aangetoon met hoër TAT-konsentrasies in die vroue as in die mans. Die verspreiding van TAT-waardes in hierdie studie, soos in die twee voorafgenoemde ewekansig-gekose populasiesteekproewe, was nie normaal nie.

In teenstelling met die voorafgaande kon Hoek *et al.* (1988) geen geslagsverskille in TAT-konsentrasie van 50 gesonde mans en vroue kon aantoon nie. Die gemiddelde TAT-konsentrasie in die 50 vrywilligers was 2.1 µg/L, en twee individue het verhoogde (>5.0 µg/L) TAT-konsentrasies gehad. In die onderhawige studie het slegs een individu 'n TAT-konsentrasie bo 5 µg/L gehad. In mans en vroue met angina wat nie op orale antikoagulantterapie is nie, neig die TAT-konsentrasie om hoër in vroue as in mans te wees (Kienast *et al.*, 1993).

Die resultate van hierdie studie bied geringe ondersteuning vir die bevinding dat TAT effens hoër in vroue as in mans is (1.50 [0.63] $\mu\text{g/L}$ in die mans en 1.65 [0.61] $\mu\text{g/L}$ in die vroue).

In 'n studie wat die TAT-konsentrasie in 80 pasiënte met verspreide intravaskulêre stolling gemeet het, was die gemiddelde TAT-konsentrasie 21.7 (22.2) $\mu\text{g/L}$ (Takahashi *et al.*, 1990). Die gemiddelde TAT-konsentrasie van pasiënte in skok was 66.0 (8.5 $\mu\text{g/L}$), en in pasiënte met KHS 35.4 (43.2) $\mu\text{g/L}$ (Takahashi *et al.*, 1990). Alhoewel groepe pasiënte wat voldoen aan die kriteria vir verspreide intravaskulêre stolling en DVT as groep betekenisvol verhoogde TAT-konsentrasies het (9.4 $\mu\text{g/L}$ en 15.8 $\mu\text{g/L}$ teenoor 2.1 $\mu\text{g/L}$ in kontroles), kom hierdie bevinding nie konsekwent in alle individue voor nie (Hoek *et al.*, 1988). Speiser *et al.* (1990) rapporteer verhoogde TAT-vlakke in pasiënte met perifere arteriële siekte, maar normale TAT-vlakke in pasiënte met KHS. In pasiënte met angina wat nie op orale antikoagulant-terapie is nie, is daar nie betekenisvolle verskil in die TAT-konsentrasie tussen dié pasiënte mét en dié sonder angiografies bevestigde koronêre aterosklerose nie (2.0 $\mu\text{g/L}$ teenoor 2.35 $\mu\text{g/L}$) (Kienast *et al.*, 1993).

In studies wat van dieselfde analitiese metode vir die bepaling van TAT-konsentrasie gebruik gemaak het, is daar nie ooreenstemming oor die toestande waaronder verhoogde TAT voorkom nie. Die basislyn-TAT-konsentrasies van die FH-mans en vroue in hierdie studie val binne die perke van gesonde persone en die afleiding kan gemaak word dat FH moontlik nie met abnormale aktivering van die stollingskaskade gepaard gaan nie.

D-dimeer

D-dimeer is die afbraakproduk van gestabiliseerde fibrien wat die kruisbinding tussen twee D-domeine en een E-domein van drie verskillende fibrienmolekule bevat. Vanweë die afbraak van fibrien word d-dimeer in 'n hele aantal verskillende molekulêre massas geproduseer (Nieuwenhuizen, 1997). Die meting van d-dimeer word gebruik vir die diagnosering van DVT en gee 'n aanduiding van die mate van afbraak en vorming van Faktor XIIIa-gestabiliseerde fibrien.

Omdat d-dimeer nie in een konstante vorm voorkom nie, en omdat verskillende monoklonale teenliggame verskillende affiniteite vir die verskillende “d-dimeer spesies” het, kan die absolute waardes van studies wat van verskillende metodes gebruik gemaak het, nie direk met mekaar vergelyk word nie (Nieuwenhuizen, 1997).

Die mediaan-d-dimeer-konsentrasie in die mans in hierdie proefgroep was betekenisvol laer as die mediaan-d-dimeer-konsentrasie van die vroue (3.90 [4.40] $\mu\text{g/L}$ in die mans, teenoor 12.0 [10.6] $\mu\text{g/L}$ in die vroue). Hierdie verskynsel in FH-mans en -vroue stem ooreen met die resultate wat in twee ewekansig-gekoose steekproewe in Skotland (Lee *et al.*, 1995) en Italië (Giansante *et al.*, 1994) verkry is, naamlik dat d-dimeer-konsentrasies hoër in vroue as in mans is.

Soos reeds in Hoofstuk 2 genoem is d-dimeer-konsentrasies tydens verskeie kliniese toestande verhoog. Daar is egter geen inligting beskikbaar oor die vlakke van d-dimeer in FH-persone nie.

Die geslagsverskil in d-dimeer-konsentrasie tussen mans en vroue word dus ook tydens FH aangetref. As gevolg van 'n gebrek aan voldoende inligting is dit nie duidelik of die d-dimeer-vlakke tydens FH verskil van normale d-dimeer-vlakke nie.

Antitrombien III

Die resultate van die ARIC-studie het laer ATIII-aktiwiteit in mans as in vroue gerapporteer (Conlan *et al.*, 1994; Folsom *et al.*, 1992). Die resultate van hierdie studie dui wel op 'n neiging vir ATIII-aktiwiteit om hoër in vroue as in mans te wees (112 [17.5] % in mans, teenoor 118 [21.0] % in vroue). Alle ATIII was binne die normale reikwydtes van 50-150 %.

Geen inligting oor die vergelyking van ATIII-aktiwiteit tydens FH met gesonde persone kon opgespoor word nie.

Die enigste gevolgtrekking oor die ATIII-aktiwiteit in FH-proefpersone wat uit hierdie studie gemaak kan word, is dat daar ook 'n neiging is vir ATIII-aktiwiteit om hoër in FH-vroue as in FH-mans te wees.

α_2 -Antiplasmien

Plasmien word hoofsaaklik deur die serien-protease α_2 -AP geïnhibeer. Daar is min literatuur beskikbaar oor die aktiwiteit van α_2 -AP in gesonde persone of tydens patologiese toestande.

Die basislyn- α_2 -AP-aktiwiteit was 86.0 [9.50] % in die FH-mans en 89.0 [11.0] % in die vroue. Alle α_2 -AP-aktiwiteite was binne die normale reikwydtes van 50-150 %. α_2 -Antiplasmien-aktiwiteit minder as 60 % van die normaal word met sistemiese fibrinogenolise geassosieer (Okajima *et al.*, 1994). Daar kon geen verwysing na die aktiwiteit van α_2 -AP in FH-persone opgespoor word nie.

TAT:PAP-verhouding

Die TAT:PAP-verhouding is 'n teoretiese verhouding en dui op die balans tussen die generering van trombien (stolling) en die generering van plasmien (fibrinolise). Hierdie verhouding is al deur verskeie outeurs as aanduiding van die hemostatiese balans gebruik (Kario *et al.*, 1992; Takahashi *et al.*, 1990; Wada *et al.*, 1993).

Die TAT:PAP-verhouding is versteur tydens kliniese toestande soos verspreide intravaskulêre stolling as gevolg van septisemie, leukemie, ander soorte kanker en skok as gevolg van bloedverlies (Kario *et al.*, 1992; Takahashi *et al.*, 1990).

Korrelasies

Die statisties betekenisvolle ($p < 0.05$) Spearman se rangordekorrelasiekoëffisiënte tussen hemostatiese veranderlikes en ander gemete veranderlikes tydens basislyn word in Tabel 5.3 opgesom.

Tabel 5.3 Statisties betekenisvolle ($p < 0.05$) Spearman se rangorde-korrelasiekoëffisiënte tussen hemostatiese veranderlikes en ander gemete veranderlikes ten opsigte van basislynwaardes

Veranderlikes	Spearman R	Veranderlikes	Spearman R
tPA-Ag & TC	-0.38	Fib & PAI-1	0.37
tPA-Ag & LDL-C	-0.37	Fib & PAP	0.57
PAI-1 & glc	-0.48	TAT & PAP	0.38
PAP & kreatinien	-0.42	TAT & d-dimeer	0.61
D-dimeer & ouderdom	0.52	TAT:PAP & PAP	-0.71
D-dimeer & kreatinien	-0.59	TAT:PAP & fib	-0.39
D-dimeer & albumien	-0.50	ATIII & alb	0.39
D-dimeer & PAP	0.52	ATIII & fib	-0.45
Fib & ouderdom	0.55	α_2 -AP & ouderdom	0.43
Fib & kreatinien	-0.51	α_2 -AP & TG	0.52
Fib & albumien	-0.61	α_2 -AP & d-dimeer	0.38
Fib & LMI	0.43	α_2 -AP & fib	0.59
Fib & d-dimeer	0.59		

Die volledige tabel met Spearman se rangorde-korrelasiekoëffisiënte tussen gemete veranderlikes verskyn in Bylae 1.

Stegnar en Pentek (1992) rapporteer betekenisvolle korrelasies tussen tPA-Ag en TC, HDL-C, LMI en ouderdom. Die outeurs meld egter nie of die korrelasie positief of negatief is nie. Siegert en medewerkers rapporteer betekenisvolle korrelasies tussen PAI-1 en TG, HDL-C (negatief), LMI en ouderdom en tussen tPA-Ag en TC, TG, LDL-C, HDL-C (negatief), LMI en ouderdom. Fibrinogeen korreleer betekenisvol met PAP en tPA-Ag in pasiënte met KHS (Stein *et al.*, 1997). In ooreenstemming met die resultate van Musial en medewerkers (1997) het TAT nie met enige van die lipiedveranderlikes of LMI gekorreleer nie. In pasiënte met verspreide intravaskulêre stolling korreleer TAT betekenisvol met α_2 -AP en ALT, en PAP korreleer betekenisvol met fibrinogeen, ATIII en α_2 -AP (Takahashi *et al.*, 1990). In dieselfde proefgroep korreleer die TAT:PAP-verhouding betekenisvol met ATIII, ALT en albumien (Takahashi *et al.*, 1990).

In Tabel 5.4 word die interpretasie en betekenis van die korrelasies uitgelig wat sekere komponente van die hemostatiese sisteem met mekaar het.

Tabel 5.4 Die interpretasie en betekenis van die basislynkorrelasies wat sekere elemente van die hemostatiese sisteem met mekaar het

Veranderlikes	Spearman R	Kommentaar
D-dimeer & PAP	0.52	Verwagte korrelasie vanuit die teoretiese fisiologie
Fib & d-dimeer	0.59	Verwagte korrelasie vanuit die teoretiese fisiologie
Fib & PAI-1	0.37	Dui op balans in hemostatiese sisteem
Fib & PAP	0.57	Dui op balans in hemostatiese sisteem
TAT & PAP	0.38	Dui op balans in hemostatiese sisteem
TAT & d-dimeer	0.61	Verwagte korrelasie vanuit die teoretiese fisiologie
TAT:PAP & fib	-0.39	Dui op balans in hemostatiese sisteem
ATIII & fib	-0.45	Verwagte korrelasie vanuit die teoretiese fisiologie
α_2 -AP & d-dimeer	0.38	Verwagte korrelasie vanuit die teoretiese fisiologie
α_2 -AP & fib	0.59	Dui op balans in hemostatiese sisteem

Uit Tabel 5.4 is dit duidelik dat sekere van die algemene fisiologiese beginsels oor die werking van die stollingskaskade ook te sien is in die korrelasies wat die onderlinge komponente met mekaar het. Ander korrelasies versterk weer die idee dat die hemostatiese sisteem 'n balanssisteem is met kompensatoriese meganismes wat homeostase handhaaf.

VERANDERINGE NA 4, 8 EN 14 WEKE VAN SIMVASTATIENBEHANDELING

Die effek van simvastatienbehandeling op serumlipiede

Die primêre doel van simvastatienbehandeling in FH-pasiënte is om LDL-C-vlakke te verlaag en uiteindelik te normaliseer. In hierdie studie is FH-proefpersone met simvastatien behandel. In Tabel 5.5 word die mediaan [interkwartielreikwydte] veranderinge in serumlipiede gedurende die simvastatienbehandelingsperiode van 14 weke opgesom.

Tabel 5.5 Die veranderinge in serumlipiede na 4, 8 en 14 weke van simvastatienbehandeling

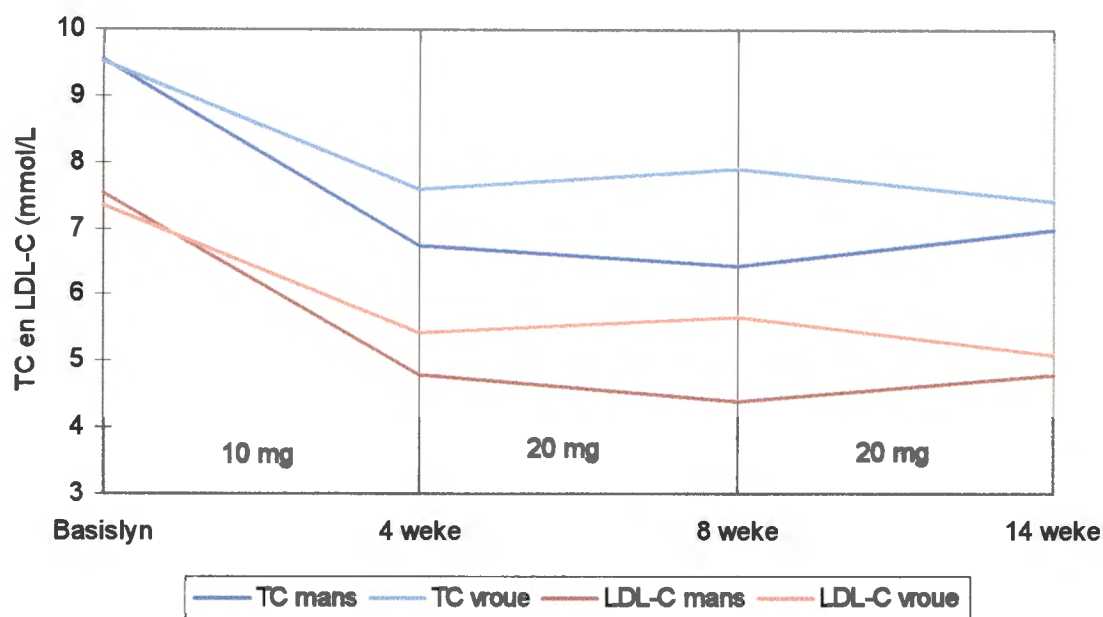
Week	Mans (n=12)				Vroue (n=17)			
	0 Basislyn	4 (10mg)	8 (20mg)	14 (20mg)	0 Basislyn	4 (10mg)	8 (20mg)	14 (20mg)
TC (mmol/L)	9.55 ^{*@#} [2.63]	6.75 ^{*@} [0.95]	6.45 [@] [1.10]	7.00 [#] [1.10]	9.50 ^{*@#} [2.20]	7.60 [*] [1.00]	7.90 [@] [1.90]	7.40 [#] [0.90]
LDL-C (mmol/L)	7.54 ^{*@#} [3.12]	4.80 [*] [1.49]	4.40 [@] [1.37]	4.81 [#] [0.92]	7.34 ^{*@#} [1.81]	5.44 [*] [1.24]	5.69 [@] [1.56]	5.11 [#] [1.03]
HDL-C (mmol/L)	1.25 [0.39]	1.19 [0.42]	1.12 [0.34]	1.14 [0.31]	1.45 [0.47]	1.38 [0.40]	1.36 [0.47]	1.46 [0.59]
TG (mmol/L)	1.51 [@] [0.80]	1.27 [0.73]	1.42 [@] [0.75]	1.55 [1.14]	1.26 ^{*@} [1.07]	0.98 [*] [0.64]	1.01 ^{@*} [0.31]	1.15 [*] [0.61]

Mediane met dieselfde simbool, binne geslagte, verskil betekenisvol van mekaar ($p \leq 0.05$)

Soos verwag het simvastatienbehandeling die TC en LDL-C in sowel mans as vroue statisties betekenisvol verlaag. Simvastatienbehandeling het tydelike effekte op HDL-C en TG gehad. HDL-C en TG het weer na vlakke teruggekeer wat nie betekenisvol van basislynvlakke verskil het nie.

In Figuur 5.1 word die veranderinge in TC- en LDL-C-konsentrasies in mans en vroue grafies uitgebeeld.

Figuur 5.1 Mediaan-TC- en LDL-C-konsentrasies in mmol/L in mans en vroue na 4, 8 en 14 weke van simvastatienbehandeling



Uit Figuur 5.1 is dit duidelik dat die dosisaanpassing van 10 mg simvastatien per dag na 20 mg simvastatien per dag nie tot 'n groot addisionele verandering in respons gelei het nie.

In Tabel 5.6 word die persentasie afname in lipiede in hierdie studie (in blou) met die resultate van ander studies vergelyk wat ook in FH-pasiënte gedoen is.

Tabel 5.6 'n Vergelyking van die persentasie afname in lipiede verkry in die onderhawige studie met dié van ander vergelykbare studies

Outeur	n	Tydperk	Dosis	% Verandering			
				TC	LDL-C	HDL-C	TG
Hierdie studie - mans	12	14 weke	20 mg	-26.70	-36.21	-8.80	+2.65
Hierdie studie - vroue	17	14 weke	20 mg	-22.11	-30.38	+0.69	-8.73
Ceska <i>et al.</i> 1995	29	12 weke	20 mg	-26	-34	0	-18
Illingworth <i>et al.</i> 1992	23	8 weke	20 mg	-22.45	-29.20	+12.77	-14.04
Mol <i>et al.</i> 1986	8	4 weke	20 mg	-25.0	-30.4	+11.0	-14.0
Leclercq & Harvengt 1989	19	104 weke	20 mg	-32.0	-42.0	-2.2	0
Desager <i>et al.</i> 1991	20	8 weke	20 mg	-30.2	-35.5	+5.9	-28.4

Uit Tabel 5.6 kan afgelei word dat die respons op simvastatienbehandeling van die FH-proefpersone in hierdie studie in ooreenstemming met die resultate van ander outeurs is. Jeenah *et al.* (1993) het 'n beter respons op simvastatienbehandeling in vroulike as in manlike Afrikaner-FH-pasiënte aangetoon. In teenstelling met die resultate van Jeenah *et al.* (1993) was daar in hierdie studie 'n neiging vir die mans om beter as vroue op simvastatienbehandeling te reageer.

Die *Lipid Research Clinics Program Coronary Primary Prevention Trial* het 'n afname van 10 % in LDL-C geassosieer met 'n betekenisvolle afname in die voorkoms van KHS (The Lipid Research Clinics Program, 1984). Een manlike en twee vroulike proefpersone het 'n LDL-C afname van minder as 10 % gehad, en een vroulike proefpersoon het 'n toename in LDL-C ondervind. Pazzucconi *et al.* (1995) het bevind dat sowat 4 % van FH-pasiënte nie op simvastatienbehandeling reageer nie, en dat ongeveer 10 % van die 177 FH-pasiënte wat hulle vir tussen 12 maande en vyf jaar behandel het, aanvanklik traag was om op simvastatienbehandeling te reageer. Dit is moontlik dat die swak respondeerders in hierdie studie met volgehoue behandeling wel 'n beter respons kon toon. Die aantal swak respondeerders in hierdie studie is dus nie noodwendig buitengewoon hoog nie.

Uit die voorafgaande is dit duidelik dat die behandeling van heterosigotiese FH-pasiënte met simvastatien die verwagte lipiedverlagende effek gehad het. Die orde-grootte van die lipiedverlagende respons was ook in ooreenstemming met gepubliseerde data. Die aantal proefpersone wat swak op simvastatienbehandeling gereageer het, is ook versoenbaar met data wat deur ander outeurs verkry is.

Die effek van simvastatienbehandeling op die algemene biochemiese merkers van die veiligheid en toleransie van simvastatien

In Tabel 5.7 word die veranderinge in die mediaan [interkwartielreikwydte] van die merkers van moontlike nuwe-effekte van simvastatien na 4, 8 en 14 weke van simvastatienbehandeling gegee.

Tabel 5.7 Die veranderinge in die merkers van moontlike nowe-effekte van simvastatien na 4, 8 en 14 weke van simvastatienbehandeling

Week	Mans (n=12)				Vroue (n=17)			
	0 Basislyn	4 (10mg)	8 (20mg)	14 (20mg)	0 Basislyn	4 (10mg)	8 (20mg)	14 (20mg)
Kreatinien ($\mu\text{mol/L}$)	99.0* [14.3]	105.0* [13.0]	98.5 [16.0]	105.0 [30.0]	84.5 [7.00]	86.8 [11.6]	86.8 [12.7]	85.0 [12.7]
Proteïen (g/L)	73.2* [2.25]	76.5* ^Δ @ [4.90]	69.4@ [6.05]	73.0 ^Δ [6.80]	71.0 [8.00]	71.0 [5.40]	70.4 [6.00]	73.0 [10.8]
Albumien (g/L)	45.8* [#] [3.27]	48.1* [2.50]	46.2 [2.45]	49.0* [#] [4.10]	43.0 [5.00]	44.0 [4.20]	43.5 [3.40]	45.0 [2.80]
ALT (E/L)	15.9 [14.0]	22.4 [4.15]	18.8 [18.3]	20.0 [17.0]	11.0 [⊙] [7.00]	13.0@ [7.20]	17.0 [⊙] @ [11.6]	13.0 [10.0]
CK (IE/L)	144 [95.1]	110 [85.1]	108 [75.3]	134 [70.3]	57.9 [31.3]	63.9 [23.3]	66.7 [48.6]	61.5 [29.0]
Glukose (mmol/L)	5.10 [0.67]	5.20 [0.55]	5.05 [0.59]	4.90 [0.50]	4.90 [0.46]	5.00 [0.60]	4.70 [0.31]	4.84 [0.50]

Mediane met dieselfde simbool, binne geslagte, verskil betekenisvol van mekaar ($p \leq 0.05$)

Die aanvanklike verhoging in kreatinienkonsentrasie in mans as gevolg van simvastatienbehandeling, is moontlik 'n toevallige of slegs tydelike effek wat nie by die vroue voorgekom het nie, en na 8 weke weer na basislyn teruggekeer het.

Totale proteïenkonsentrasies in mans het aanvanklik betekenisvol gestyg maar weer na basislynvlakke teruggekeer. Albumienkonsentrasies in mans het betekenisvol van 45.8 [3.27] g/L na 49.0 [4.10] g/L verhoog tydens simvastatienbehandeling. In vroue was daar geen betekenisvolle effekte van simvastatienbehandeling op kreatinien, TP of albumien nie.

Simvastatienbehandeling het geen permanente statisties betekenisvolle effekte op ALT, CK of serumglukose in mans of vroue gehad nie. Die ALT-vlakke van alle proefpersone het te alle tye onder die veiligheidsreikwydte van driemaal die boonste normalegrens (8-30 IE/L - normaal) gebly. Alle veranderinge in CK gedurende die studie was binne die veiligheidsreikwydte van driemaal die boonste normalegrens (45 - 165 IE/L - normaal).

Die simvastatienbehandeling het geen klinies betekenisvolle newe-effekte in enige van die FH-proefpersone veroorsaak nie. Die styging van albumien in die mans was gering en moontlik van geen kliniese waarde.

Die effek van simvastatienbehandeling op hemostatiese veranderlikes

Daar is min bekend oor die effek van simvastatien op veranderlikes in die hemostatiese sisteem. Hierdie studie het dit ten doel gehad om meer inligting oor die effek van simvastatien op sekere hemostatiese veranderlikes in te samel, asook om sekere teenstrydighede in die literatuur te ondersoek.

In Tabel 5.8 word die mediaan [interkwartielreikwydte] veranderinge in die hemostatiese veranderlikes na 4, 8 en 14 weke van simvastatienbehandeling opgesom.

Tabel 5.8 Die veranderinge in die hemostatiese veranderlikes na 4, 8 en 14 weke van simvastatienbehandeling

Week	Mans (n=12)				Vroue (n=17)			
	0 Basislyn	4 (10mg)	8 (20mg)	14 (20mg)	0 Basislyn	4 (10mg)	8 (20mg)	14 (20mg)
Fibrinogeen (g/L)	2.75 ^{⊗#} [0.75]	2.81 [0.96]	3.07 [⊗] [0.68]	2.99 [#] [0.60]	3.31 [0.99]	3.31 [0.81]	3.49 [0.92]	3.37 [0.90]
tPA-Ag (ng/mL)	9.95 [7.10]	7.98 [8.73]	8.581 [5.73]	10.7 [10.9]	7.75 [5.22]	7.34 [5.08]	8.24 [4.41]	9.21 [4.74]
PAI-1 (IE/L)	29.6 [10.6]	33.5 [8.09]	34.1 [16.7]	33.5 [5.28]	35.3 [9.49]	36.4 [10.2]	39.3 [8.03]	39.0 [14.9]
PAP (mg/L)	0.21* [0.13]	0.21 ^{@Δ} [0.13]	0.38 [@] [0.23]	0.39* ^Δ [0.37]	0.39 [0.39]	0.39 [@] [0.24]	0.48 [@] [0.35]	0.46 [0.24]
TAT (μg/L)	1.50 [0.63]	1.63 [0.34]	1.42 [0.31]	1.46 [0.78]	1.65 [0.61]	1.82 [1.87]	1.70 [0.94]	1.52 [0.70]
D-Dimeer (μg/L)	3.90* [4.40]	4.70* [6.55]	6.95 [6.20]	4.85 [3.50]	12.0 [10.6]	16.0 ^{@Δ} [11.1]	12.5 [@] [10.0]	8.85 ^Δ [10.8]
ATIII (%)	112 [17.5]	109 [28.5]	116 [24.0]	118 [34.0]	118 [21.0]	116 [24.0]	113 [23.0]	107 [20.5]
α ₂ -AP (%)	86.0 [9.50]	85.5 [7.50]	89.0 [9.50]	86.0 [5.00]	89.0* [11.0]	86.0* [10.0]	87.0 [8.00]	86.5 [10.5]
TAT:PAP-verhouding	6.11 ^{⊗#} [5.44]	8.22 [@] [7.08]	4.03 ^{⊗@} [5.42]	5.04 [#] [5.95]	4.39 [3.59]	6.16 [@] [6.81]	3.72 [@] [3.02]	4.23 [2.83]

Mediane met dieselfde simbool, binne geslagte, verskil betekenisvol van mekaar ($p \leq 0.05$)

Uit Tabel 5.8 is dit duidelik dat die veranderinge in d-dimeer in mans en die verandering in PAP, d-dimeer, α₂-AP en die TAT:PAP-verhouding in vroue as gevolg van simvastatienbehandeling tydelik was, en dat die basislynwaardes nie statisties betekenisvol van die eindwaardes verskil het nie.

Die plasmafibrinogeenkonsentrasie in mans het betekenisvol van 2.75 [0.75] g/L tot 2.99 [0.60] g/L toegeneem na simvastatienbehandeling. Die PAP-konsentrasie in die mans het van 0.21 [0.13] mg/L na 0.39 [0.37] mg/L toegeneem. Hierdie verandering dui op 'n toename in die generering van plasmien in mans as gevolg van simvastatienbehandeling. Die TAT:PAP-verhouding in die mans het van 6.11

[5.44] na 5.04 [5.95] afgeneem, hoofsaaklik as gevolg van die styging in PAP-konsentrasie. Hierdie afname dui op 'n statisties betekenisvolle verskuiwing van die hemostatiese balans in 'n profibrinolitiese rigting.

In Tabel 5.9 word die effek van simvastatien op fibrinogeenkonsentrasie in hierdie studie vergelyk met die resultate van ander outeurs. Dit is belangrik om daarop te let dat min ander outeurs die resultate van mans en vroue apart rapporteer. Die absolute fibrinogeenkonsentrasies wat in die verskeie studies gerapporteer word, is nie van groot belang nie, omdat daar nie in daardie studies van die NIBSC-89/644-fibrinogeenstandaard gebruik gemaak is nie, en die absolute waardes daarom nie vergelykbaar is nie.

Tabel 5.9 'n Vergelyking van die gepubliseerde effekte van simvastatienbehandeling op fibrinogeenkonsentrasie met die resultate van die huidige studie

Proefpersone	Effek op fibrinogeen	Verwysing
12 Heterosigotiese FH-mans	↑	Huidige studie
17 Heterosigotiese FH-vroue	↔	Huidige studie
18 HC-pasiënte	↔	Bo <i>et al.</i> , 1991
13 HC-pasiënte	↓	Davi <i>et al.</i> , 1991
27 HC-pasiënte	↔	McDowell <i>et al.</i> , 1991
23 Heterosigotiese FH	↔	Illingworth <i>et al.</i> , 1992
12 Manlike KHS-pasiënte	↔	Jacobs <i>et al.</i> 1992
? HC-pasiënte	↔	Branchi <i>et al.</i> , 1993
32 Tipe IIa, 28 IIb hiperlipidemie	↔	Farnier <i>et al.</i> , 1994
28 NIDDM	↔	Farrer <i>et al.</i> , 1994
18 HC-pasiënte	↑	Vorster <i>et al.</i> , 1994
621 HC-pasiënte	↔	Mitropoulos <i>et al.</i> , 1997

↑ = verhoging

↔ = geen effek

Omdat daar baie min studies is wat die effek van simvastatienbehandeling op hemostatiese veranderlikes ander dan fibrinogeen gemeet het, en omdat die statiene as 'n groep verbindings struktureel baie na aan mekaar verwant is en op dieselfde basiese beginsel werk, word die resultate van hierdie studie in Tabel 5.10 ook vergelyk met ander studies wat die effekte van verskillende statiene op hemostatiese veranderlikes gemeet het.

Tabel 5.10 'n Vergelyking van die resultate van die huidige studie met dié van ander studies wat die effek van statiene op hemostatiese veranderlikes ondersoek het

Veranderlike	Simvastatien	Lovastatien	Pravastatien	Verwysing
ATIII		↔		Mayer <i>et al.</i> , 1992
		↓		Idzior-Walus, 1992
	↔			Bo <i>et al.</i> , 1991
	↔			Huidige studie
α_2 -AP		↔		Mayer <i>et al.</i> , 1992
	↔			Huidige studie
tPA-Ag	↔			Jacobs <i>et al.</i> , 1992
		↔		Isaacsohn <i>et al.</i> , 1994
	↔			Huidige studie
PAI-akt			↓	Wada <i>et al.</i> , 1992
			↓	Wada <i>et al.</i> , 1993
	↓			Mitropoulos <i>et al.</i> , 1997
	↔			Huidige studie
TAT			↓	Wada <i>et al.</i> , 1992
			↓	Wada <i>et al.</i> , 1993
	↔			Huidige studie
D-dimeer			↓	Wada <i>et al.</i> , 1992
	↔			Huidige studie

↓ = verlaging

↔ = geen effek

Uit Tabel 5.10 is dit duidelik dat die effek van statienbehandeling op hemostatiese veranderlikes nie konsekwent deur alle outeurs dieselfde beskryf word nie. Ten spyte daarvan dat die onderskeie studies nie oral vergelykbaar is wat proefgroepe, metodes en studieontwerp betref nie, gee hierdie vergelyking 'n goeie aanduiding van die moontlike effekte van die statiene op die hemostatiese sisteem.

Die hipotese word in hierdie studie gestel dat veranderinge in fibrinogeen met kompensatoriese veranderinge in die hemostatiese sisteem gepaard sal gaan om die hemostatiese balans te handhaaf (sien Tabel 5.11).

Tabel 5.11 Spearman se korrelasiekoëffisiënte tussen die persentasie verandering in fibrinogeen en die persentasie verandering in ander hemostatiese veranderlikes

Korrelasie	Totale groep	Mans	Vroue
% Δ Fib & % Δ TAT/PAP	-0.29	-0.42	-0.08
% Δ Fib & % Δ PAP	0.57	0.55	0.48
% Δ Fib & % Δ TAT	0.48	-0.02	0.54
% Δ Fib & % $\Delta\alpha_2$ -AP	0.41	0.74	0.08
% Δ Fib & % Δ ATIII	0.34	0.51	0.13
% Δ Fib & % Δ D-dimeer	0.29	0.16	0.32
% Δ Fib & % Δ PAI-akt	0.25	-0.20	0.19
% Δ Fib & % Δ tPA-Ag	-0.03	0.01	-0.17

% Δ = persentasie verandering in....

Statisties betekenisvolle ($p < 0.05$) Spearman se korrelasiekoëffisiënte in rooi aangedui

Die betekenisvolle korrelasie tussen % Δ Fib en % Δ PAP (kyk Tabel 5.11), tussen Δ PAI-1 en Δ TAT:PAP-verhouding ($r = -0.54$), tussen $\Delta\alpha_2$ -AP en Δ ATIII ($r = 0.48$) en die korrelasie tussen Δ PAI-1 en Δ PAP ($r = 0.45$) dui op die bestaan van kompensatoriese meganismes wat die hemostatiese balans handhaaf. Die betekenisvolle korrelasie tussen % Δ Fib & % Δ TAT, tussen Δ Fib en Δ TAT ($r = 0.44$) en tussen % Δ Fib & % $\Delta\alpha_2$ -AP dui, in teenstelling met die hipotese, nie op kompensatoriese veranderinge in die hemostatiese sisteem in reaksie op veranderinge in fibrinogeen nie.

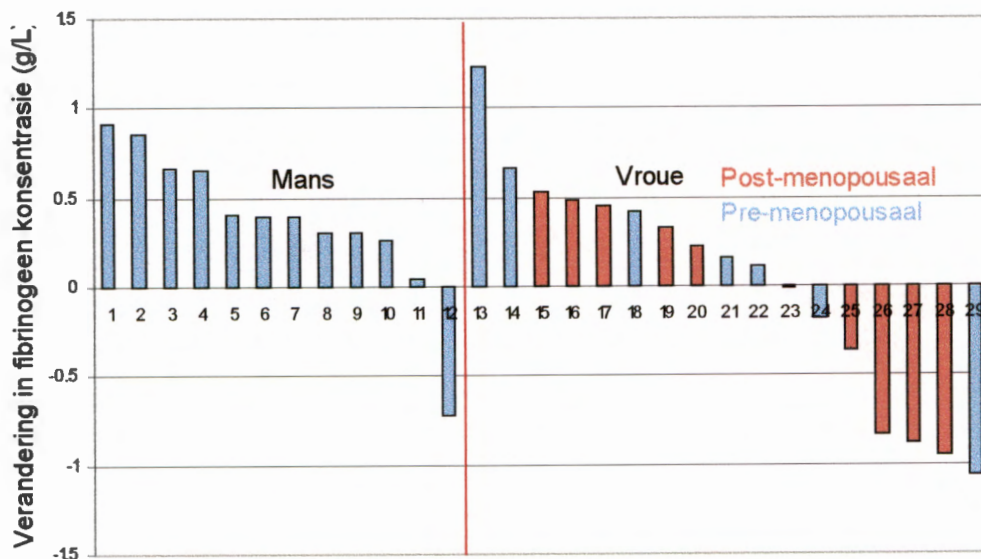
Die resultate van hierdie studie toon dat simvastatienbehandeling plasma-fibrinogeenkonsentrasie in FH-mans verhoog en dat hierdie verhoging met kompensatoriese verhogings in die PAP-konsentrasie en verlaging in die TAT:PAP-verhouding van FH-mans gepaard gaan. Alle ander effekte van simvastatienbehandeling op die veranderlikes van die hemostatiese sisteem wat in hierdie studie gemeet is, was tydelik van aard. Die korrelasies tussen die veranderinge in die hemostatiese veranderlikes as gevolg van simvastatienbehandeling dui oorwegend op moontlike kompensatoriese veranderinge in die hemostatiese sisteem om die balans te handhaaf.

INDIVIDUELE VERANDERINGE IN HEMOSTATIESE VERANDERLIKES NA 4, 8 EN 14 WEKE VAN SIMVASTATIENBEHANDELING

Alhoewel hierdie proefgroep in 'n groot mate homogeen ten opsigte van sekere veranderlikes is, bestaan die moontlikheid dat sekere verskille en effekte verskuil word deur mediane of gemiddeldes van groepe met mekaar te vergelyk. Dit is ook belangrik in die kliniese behandeling van FH-pasiënte om elke geval individueel te behandel, omdat elke persoon 'n uitsondering op die reël mag wees. Om hierdie rede is daar besluit om die effek van simvastatienbehandeling op individuele veranderinge in die hemostatiese sisteem te bestudeer. Sover daar vasgestel kon word, is daar geen ander publikasies wat die effekte van die statiene op die hemostatiese sisteem op 'n individuele vlak bestudeer en gerapporteer het nie.

In Figuur 5.2 word die individuele veranderinge in plasmafibrinogeenkonsentrasie en die menopousale status van die vroue aangedui.

Figuur 5.2 Individuele veranderinge in plasmafibrinogeenkonsentrasie (g/L) na 14 weke van simvastatienbehandeling



Die NPHS het aangetoon dat 'n verhoging in fibrinogeen van 1 standaardafwyking die risiko van 'n hartaanval binne die volgende vyf jaar met 84 % verhoog (Meade et al., 1986). Een standaardafwyking in die gesonde populasie wissel van 0.62 g/L tot

0.74 g/L, afhangede van die ouderdomsgroep (Lee *et al.*, 1990). Ander outeurs rapporteer standaardafwykings van 0.52 g/L (Moller & Kristensen, 1991) en 0.63 g/L (Heinrich *et al.*, 1994).

In Tabel 5.12 word die veranderinge in fibrinogeen in individuele mans en vroue in terme van potensiële verhoging in KHS-risiko opgesom. Die grootste populasie standaardafwyking wat in die literatuur opgespoor kon word (0.74 g/L [Lee *et al.*, 1990]), is gebruik om 'n aanduiding te gee van hoeveel persone 'n potensiële verhoging in KHS-risiko as gevolg van die verhoging in fibrinogeen ondergaan het (kyk Tabel 5.12).

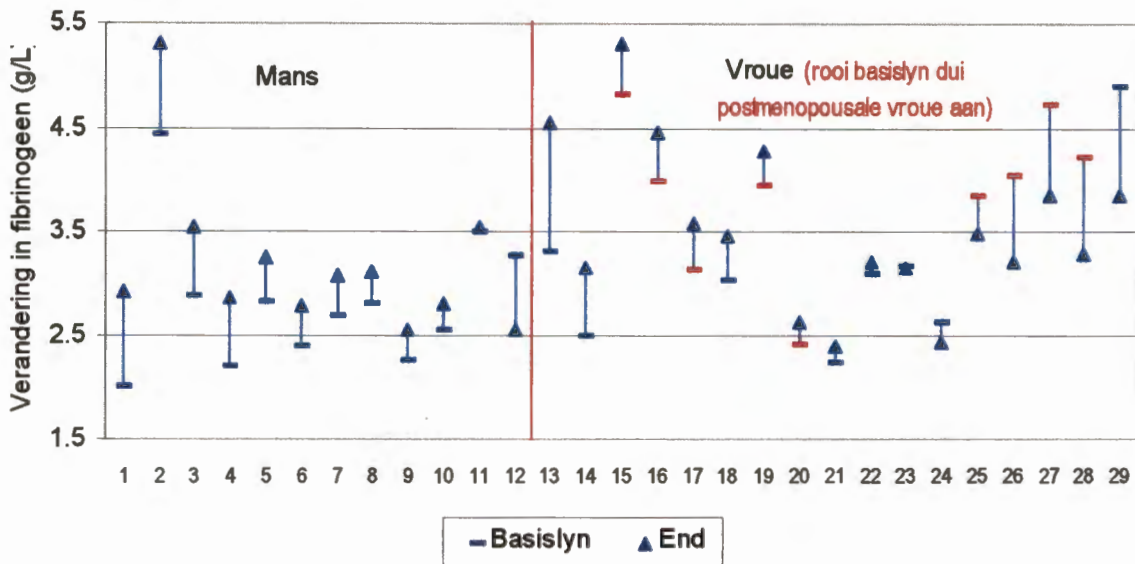
Tabel 5.12 Die veranderinge in fibrinogeen in individuele mans en vroue in terme van potensiële verhoging in KHS-risiko

Verandering in fibrinogeen	Hoeveelheid mans	Hoeveelheid vroue
↑ meer as 0.74 g/L	2	1
↑ tussen 0.37 en 0.73 g/L	5	5
↑ tussen 0.0 en 0.36 g/L	4	4
↓ tussen 0.0 en 0.36 g/L	0	3
↓ tussen 0.37 en 0.73 g/L	1	0
↓ meer as 0.74g/L	0	4
↑ = verhoging		
↓ = verlaging		

Uit Tabel 5.12 is dit duidelik dat sewe mans (58 %) en ses vroue (35 %) 'n verhoging van 0.5 standaardafwyking, en dus 'n verhoging in KHS-risiko van minstens 40 % gedurende die 14 weke van simvastatienbehandelingsperiode ondergaan het. Uit Figuur 5.2 is dit ook duidelik dat die verhoging in plasmafibrinogeen in mans redelik konsekwent voorkom.

In Figuur 5.3 word die individuele veranderinge in plasmafibrinogeenkonsentrasie vanaf basislynvlakke oor die 14 weke van simvastatienbehandelingsperiode voorgestel. Figuur 5.3 gee ook 'n aanduiding van die aanvanklike basislynvlakke en die veranderinge vanaf basislyn in FH-mans en -vroue.

Figuur 5.3 Individuele veranderinge in plasmafibrinogeenkonsentrasie (g/L) vanaf basislynvlakke tot aan die einde van die 14 weke van simvastatien-behandelingsperiode



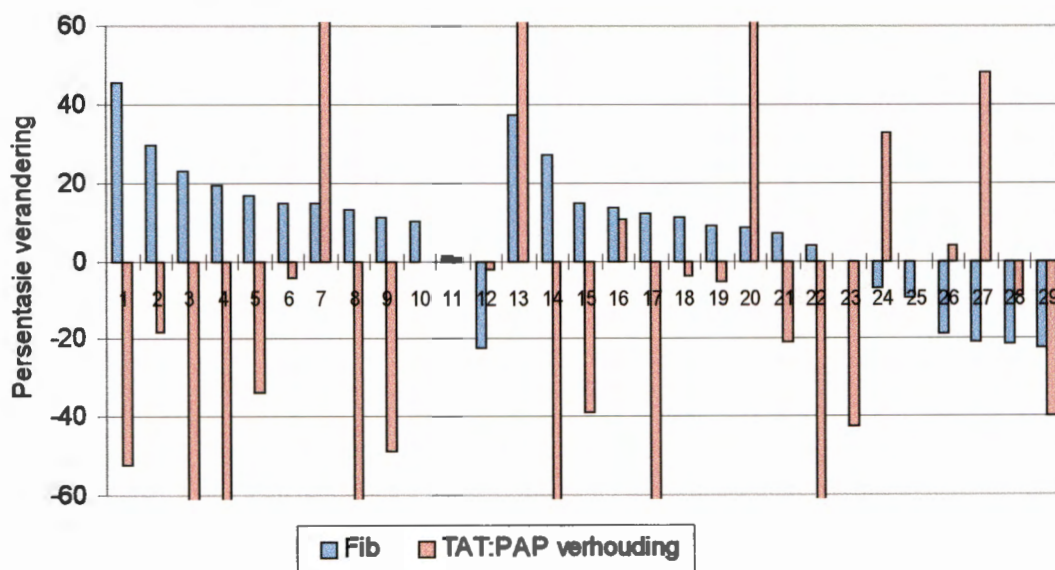
Daar word bespiegel oor die hipotese dat 'n intervensie makliker vlakke van 'n veranderlike verhoog as die basislynvlakke laag is. Figuur 5.3 illustreer die aanvanklike basislynfibrinogeenvlakke en die individuele fibrinogeenkonsentrasies na 14 weke se simvastatienbehandeling. Die Spearman se korrelasiekoëffisiënt tussen basislyn-fibrinogeenvlakke en die verandering in fibrinogeen oor die simvastatienbehandelingsperiode in die totale groep was $r=0.29$ ($p<0.14$), en in die mans $r=0.23$ ($p<0.47$) en in die vroue $r=0.32$ ($p<0.24$). Daar is dus geen korrelasie tussen die aanvanklike fibrinogeenvlakke en die daaropvolgende veranderinge in plasmafibrinogeen nie. Hierdie bevinding dui daarop dat die persone met die aanvanklike laer fibrinogeenvlakke nie noodwendig die verhogings in fibrinogeen as gevolg van simvastatienbehandeling ondervind het nie.

Na die menopouse verhoog plasmafibrinogeen in gesonde vroue (Folsom *et al.*, 1991; Lee *et al.*, 1990; Meilahn *et al.*, 1992). Basislynfibrinogeenkonsentrasie het nie betekenisvol tussen pre- en postmenopousale vroue verskil nie. Daar was ook geen betekenisvolle verskille in reaksie op simvastatienbehandeling tussen pre- en postmenopousale vroue nie. Uit Figuur 5.2 en 5.3 is dit ook duidelik dat daar

verhogings en verlaging in fibrinogeen was in postmenopousale vroue gedurende die simvastatienbehandelingsperiode.

Om die hipotese dat veranderinge in fibrinogeen as gevolg van simvastatien-behandeling met kompensatoriese hemostatiese veranderinge gepaard sal gaan, verder te ondersoek, is die individuele persentasie veranderinge in plasmafibrinogeenkonsentrasie teenoor die individuele persentasie veranderinge in die TAT:PAP-verhouding geplot (sien Figuur 5.4).

Figuur 5.4 Die individuele persentasie veranderinge in plasmafibrinogeen-konsentrasie teenoor die individuele persentasie veranderinge in die TAT:PAP-verhouding van FH-mans en -vroue



Vir die doeleindes van hierdie bespreking word 'n verandering van minder as 5 % in die fibrinogeenkonsentrasie of die TAT:PAP-verhouding as geen verandering beskou.

In sewe mans het die verandering in fibrinogeen met 'n teenoorgestelde verandering in die TAT:PAP-verhouding gepaard gegaan. In een van die mans het 'n verhoging in fibrinogeen ook met 'n verhoging in die TAT:PAP-verhouding gepaard gegaan, en in drie mans was daar geen verandering in die TAT:PAP-verhouding nie. As gevolg van ontbrekende waardes kon die TAT:PAP-verhouding in twee proefpersone (een

man en een vrou) nie bereken word nie. In sewe vroue het die verandering in fibrinogeen met 'n teenoorgestelde verandering in die TAT:PAP-verhouding gepaard gegaan. In drie vroue het 'n verhoging in fibrinogeen ook met 'n verhoging in die TAT:PAP-verhouding gepaard gegaan, en in twee vroue het 'n verlaging in fibrinogeen ook met 'n verlaging in die TAT:PAP-verhouding gepaard gegaan. In vier vroue was daar geen verandering in fibrinogeen en/of die TAT:PAP-verhouding nie.

Die hipotese dat veranderinge in fibrinogeen as gevolg van simvastatienbehandeling met kompensatoriese hemostatiese veranderinge gepaard gaan is waar vir 'n groot proporsie van die mans (7 uit 12) en vir 'n kleiner proporsie van die vroue (7 uit 17). Die hipotese is onwaar vir een man en vyf vroue. In drie mans en vier vroue kon daar geen afleiding oor die hipotese gemaak word nie.

Slotopsomming

Die resultate van hierdie studie word in Tabelle 5.13 en 5.14 opgesom

Tabel 5.13 'n Opsomming van die geslagsverskille in gemete veranderlikes en die effek van 14 weke se simvastatienbehandeling in 29 heterosigotiese FH-vrywilligers

	Geslagsverskil	Geslag met hoër waarde	Effek van simvastatienbehandeling	
			Mans	Vroue
Kreatinien ($\mu\text{mol/L}$)	✓ Ja	Mans	↔	↔
Proteïen (g/L)	× Nee		↔	↔
Albumien (g/L)	✓ Ja	Mans	↑	↔
ALT (E/L)	✓ Ja	Mans	↔	↔
CK (IE/L)	✓ Ja	Mans	↔	↔
TC (mmol/L)	× Nee		↓	↓
LDL-C (mmol/L)	× Nee		↓	↓
HDL-C (mmol/L)	× Nee		↔	↔
TG (mmol/L)	× Nee		↔	↔
Glukose (mmol/L)	× Nee		↔	↔
Fibrinogeen (g/L)	✓ Ja	Vroue	↑	↔
tPA-Ag (ng/mL)	× Nee		↔	↔
PAI-1 (IE/L)	× Nee		↔	↔
PAP (mg/L)	✓ Ja	Vroue	↑	↔
TAT ($\mu\text{g/L}$)	× Nee		↔	↔
D-dimeer ($\mu\text{g/L}$)	✓ Ja	Vroue	↔	↔
ATIII (%)	× Nee		↔	↔
α_2 -AP (%)	× Nee		↔	↔
TAT:PAP-verhouding	× Nee		↓	↔

↑ = statisties betekenisvolle verhoging

↓ = statisties betekenisvolle verlaging

↔ = geen effek

Wanneer die individuele veranderinge in fibrinogeen en die gepaardgaande veranderinge in die TAT:PAP-verhouding getoets word aan die hipotese dat veranderinge in fibrinogeen as gevolg van simvastatienbehandeling met kompensatoriese hemostatiese veranderinge gepaard gaan, kan die resultate soos in Tabel 5.14 opgesom word.

Tabel 5.14 Gaan veranderinge in fibrinogeen as gevolg van simvastatien-behandeling met kompensatoriese hemostatiese veranderinge gepaard?

Mans		Vroue	
Aantal	Bevestig hipotese	Aantal	Bevestig hipotese
7 (58.3%)	✓ Ja	7 (41.2%)	✓ Ja
1 (8.3%)	✗ Nee	5 (29.4%)	✗ Nee
3 (25%)	↔ Geen uitslag	4 (23.5%)	↔ Geen uitslag
1 (8.3%)	Ontbrekende data	1 (5.9%)	Ontbrekende data

HOOFSTUK 6

BESPREKING, GEVOLGTREKKING EN AANBEVELINGS

In hierdie hoofstuk word die vernaamste resultate bespreek wat in hierdie studie verkry is, en verdere navorsingsvoorstelle en onbeantwoorde vrae wat daaruit voortvloei, word genoem. Daar word gevolgtrekkings gemaak oor die hipoteses wat getoets is, en aanbevelings oor verskillende aspekte van die resultate word gemaak.

Bespreking

Simvastatienbehandeling het die TC en LDL-C in hierdie groep "gesonde" FH-proefpersone klinies betekenisvol verlaag. Die orde-grootte van hierdie verlaging was in ooreenstemming met ander gepubliseerde studies (kyk Tabel 2.2). Die proefgroep het dus ook betekenisvolle vermindering in KHS-risiko ondergaan.

Ten spyte van die verlaging in LDL-C in mans en vroue en die gerapporteerde korrelasie tussen TC en LDL-C en fibrinogeen (Balleisen *et al.*, 1985; Lee *et al.*, 1990; Wilhelmsen *et al.*, 1984), was daar geen afname in fibrinogeen nie. Hierdie verskynsel dui daarop dat die korrelasie tussen TC en LDL-C en fibrinogeen via 'n ander onbekende veranderlike beïnvloed word of dat simvastatien 'n moontlik direkte, onafhanklike effek op die konsentrasie van fibrinogeen in FH-pasiënte het. Die afwesigheid van enige verlagende effek van simvastatien op fibrinogeen dui daarop dat die verhoogde fibrinogeenvlakke tydens FH waarskynlik nie die gevolg van 'n abnormale lipiedprofiel is nie.

Die studie het verder aangetoon dat plasmafibrinogeenvlakke toeneem na simvastatienbehandeling in hierdie proefgroep. Die toename in fibrinogeen en die gevolglike verhoging in die risiko vir KHS in die mans (Meade *et al.*, 1986), is in ooreenstemming met die waarnemings van Vorster *et al.* (1994) dat simvastatienbehandeling fibrinogeen in sommige hipercholesterolemiese pasiënte verhoog. Omdat simvastatien LDL-C verlaag en ook totale mortaliteit asook mortaliteit as gevolg van KHS verlaag (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994) is dit moontlik dat die nadelige effek van simvastatien op fibrinogeen oorskadu word deur die voordelige effek op serumlipiede.

Die meganisme waarvolgens simvastatien fibrinogeen verhoog het in hierdie studie, mag moontlik via 'n onbekende effek van simvastatien op die lewerselle wees wat veroorsaak dat fibrinogeen in groter hoeveelhede uit lewerselle vrygestel word. Min is bekend oor die effek van simvastatien op die sintese en vrystelling van fibrinogeen uit die lewer, en meer navorsing op hierdie gebied is nodig. Davi *et al.* (1991) het aanvanklik (na 8 weke) nie 'n effek van simvastatienbehandeling op fibrinogeen in 13 hipercholesterolemiese pasiënte kon aantoon nie. Na ses maande simvastatienbehandeling het 'n verlaging in fibrinogeen voorgekom, wat toegeskryf is aan die langtermyn verbetering van die "hematologiese stres sindroom" en dus 'n afname in die akute-faseverhoging van fibrinogeen verteenwoordig. Die moontlikheid dat fibrinogeen, 'n akute-faseproteïen, in sommige proefpersone as gevolg van 'n akute-faserespons verhoog het, kan dus nie geheel en al uitgesluit word nie.

Oosthuizen *et al.* (1994) het 'n verlaging in fibrinogeen na visoliesupplementering in die vroue maar nie in mans nie gerapporteer, en die verlaging in die vroue toegeskryf aan die feit dat die basislynvlakke in die vroue hoër was as in die mans. Pirich *et al.* (1992) het gerapporteer dat besafibraat- en lovastatienbehandeling groter verlaging in fibrinogeen veroorsaak in hipercholesterolemiese pasiënte van wie die aanvanklike waardes hoër is. Die omgekeerde hipotese is dat daar met sekere intervensies 'n verhoging in fibrinogeen sal wees in persone van wie die basislynvlakke laer is. Die basislynfibrinogeenvlakke van die mans was betekenisvol laer as dié van die vroue. Die resultate toon geen korrelasie tussen die basislynfibrinogeenvlakke en die persentasie verandering in fibrinogeen na simvastatienbehandeling nie. Die verhoging in fibrinogeen in die mans is dus nie omdat hulle aanvanklik laer waardes gehad het nie.

Die toename in fibrinogeen in die mans het met 'n afname in die TAT:PAP-verhouding gepaard gegaan, en dui moontlik op 'n kompensatoriese verandering in die hemostatiese sisteem in reaksie op die toename in fibrinogeen na simvastatienbehandeling. Die afname in die TAT:PAP-verhouding is hoofsaaklik toe te skryf aan die toename in PAP in die mans, en dui op 'n verskuiwing van die hemostatiese balans in 'n profibrinolitiese rigting. Die betekenisvolle korrelasies

die bestaan van kompensatoriese veranderinge in die hemostatiese sisteem in reaksie op die toename in fibrinogeen na simvastatienbehandeling. Die waarneming dat die trombotiese risiko na simvastatienbehandeling afneem, word verder versterk deur die werk van Crouse *et al.* (1997). In 'n onlangse meta-analise van primêre en sekondêre voorkomende studies met statiene as enigste behandeling, is bevind dat die behandeling van hipercholesterolemie met statiene moontlik die voorkoms van beroerte mag beperk (Crouse *et al.*, 1997). Hierdie bevinding kan moontlik deels toegeskryf word aan die voordelige effek van simvastatien op die hemostatiese balans, soos in hierdie studie gerapporteer. Dit is ook bekend dat simvastatienbehandeling endoteelfunksie verbeter (O'Driscoll *et al.*, 1997) en dat statienbehandeling trombusvorming tydens hipercholesterolemie verlaag (Lacoste *et al.*, 1995).

Die afwesigheid van 'n verhoging in d-dimeer en TAT dui daarop dat daar nie 'n verhoging in fibrienvorming of afbraak na simvastatienbehandeling was nie. Die verhoging in PAP in die afwesigheid van 'n verhoging in d-dimeer en TAT dui moontlik op 'n fisiologiese reaksie om fibrinogenolise te verhoog via die proteolitiese werking van plasmien op fibrinogeen.

Die geslagsverskille in hemostatiese veranderlikes dui moontlik op 'n "hoër" vlak van hemostatiese aktiwiteit in die FH-vroue as in die mans. In vergelyking met mans het vroue hoër fibrinogeen, FVIIc, FVIIIc, proteïen C (Folsom *et al.*, 1992), TAT, protrombienfragmente 1+2 (F1+2) (Musial *et al.*, 1997), d-dimeer (Giansante *et al.*, 1994) en laer tPA-Ag en PAI-1-aktiwiteit (Siegert *et al.*, 1994). Basislynfibrinogeen, PAP en d-dimeer in hierdie studie was hoër in die vroue as in die mans en is in ooreenstemming met die resultate van ander outeurs en met die hipotese van 'n "hoër" vlak van hemostatiese aktiwiteit in vroue.

Die resultate van hierdie studie beklemtoon weer eens die vraag of die totale konsentrasie van funksionele fibrinogeenmolekule 'n oorsaaklike KHS-risikofaktor is en wat die implikasie van die kompensatoriese profibrinolitiese veranderinge in die mans is. Indien die aanname gemaak word dat fibrinogeen *per se* 'n oorsaaklike KHS-risikofaktor is beteken dit dat die risiko vir die ontstaan en verdere ontwikkeling van KHS in die mans verhoog het (afnames in LDL-C buite rekening gelaat). Die

“kompensatoriese” veranderinge mag dus ‘n toevallige of ‘n nie-verwante verandering wees en nie in reaksie op die verandering in fibrinogeen nie.

Epidemiologiese bewyse dui sterk op ‘n moontlike rol vir fibrinogeen in die ontwikkeling en die komplikasies van die aterosklerotiese proses. Die biologiese meganismes wat die betrokkenheid van die hemostatiese sisteem in die ontwikkeling van aterosklerose beskryf, sentreer veral om fibrien (Smith, 1993). Die omskakeling van fibrinogeen na fibrien is hoofsaaklik afhanklik van die hoeveelheid trombien wat genereer word. ‘n Verhoogde fibrinogeen impliseer dus nie noodwendig ‘n verhoogde fibrienvorming nie, maar die betekenisvolle korrelasies tussen die merkers van trombien generering (F1+2 en TAT) en fibrinogeen (Kienast *et al.*, 1993; Musial *et al.*, 1997) dui moontlik op ‘n direkte verband tussen die generering van trombien en die konsentrasie van fibrinogeen. Die verband tussen die generering van trombien en die konsentrasie van fibrinogeen beklemtoon die kompleksiteit van die beheer van die hemostatiese balans. Die meganisme van hierdie verband moet nog aangetoon word.

Gevolgtrekkings

- Die basislynvlakke van fibrinogeen, PAP en d-dimeer was betekenisvol laer in FH-mans as in FH-vroue.
- Simvastation het LDL-C en TC klinies betekenisvol en effektief in hierdie groep heterosigotiese FH-pasiënte verlaag.
- Simvastationbehandeling het plasmafibrinogeenkonsentrasie in FH-mans verhoog, maar nie in vroue nie.
- Die omvang van die toename in fibrinogeen veroorsaak moontlik ‘n klinies betekenisvolle verhoging in KHS-risiko in sommige FH-pasiënte.
- Simvastationbehandeling het PAP verhoog en die TAT:PAP-verhouding verlaag in FH-mans, maar nie in vroue nie.

- Simvastatienbehandeling het geen veranderinge in TAT, ATIII, d-dimeer, PAI-1, tPA-Ag of α_2 -AP in FH-mans of vroue veroorsaak nie.
- Hierdie studie lewer verdere bewys dat die hemostatiese sisteme van mans en vroue nie deur dieselfde faktore beïnvloed word nie.

Aanbevelings

'n Aantal aanbevelings in verband met inligting wat ontbreek en verdere verbetering ten opsigte van hemostatiese veranderlikes wat gemeet behoort te word kan op grond van die resultate van hierdie studie gedoen word:

- ⊙ Resultate moet geverifieer word in onafhanklike studies in FH-proefpersone sowel as in gesonde proefgroepe.
- ⊙ Inligting ontbreek oor die rol van die verskillende vorme van fibrinogeen (funksionele fibrinogeen, intakte fibrinogeen of fibrinogeenantigeen) asook die moontlike funksies van fibrinogeenmolekule met verskillende molekulêre massas. Verder is inligting oor die eienskappe van die fibrinogeenmolekuul tydens die akute fase nodig. Is daar verskille in die samestelling van fibrinogeen onder fisiologiese toestande en tydens die akute fase? Die fibrinogeenmolekuul moet beter gekarakteriseer word en metodes ontwikkel word om die belang van verskillende subvorme van die molekuul te bepaal. Antwoorde hierop sou kon help om die rol van fibrinogeen as oorsaaklike risikofaktor vir KHS te verklaar.
- ⊙ Ander veranderlikes soos TAT, F1+2, PAP, FpA en FpB, d-dimeer, fibrien, PAI/tPA-kompleks, en tPA-aktiwiteit behoort gemeet te word. Met die ontwikkeling van nuwe metodes kan die bepaling van die konsentrasies van hierdie molekule moontlik 'n beter aanduiding gee van hoe die hemostatiese sisteem *in vivo* beheer word.
- ⊙ Ander akute-faseproteïene behoort ook tydens simvastatienbehandeling gemeet te word.
- ⊙ Inligting ontbreek oor hoe groot veranderinge in die hemostatiese sisteem moet wees voordat dit as klinies betekenisvol geag kan word.

- ⊙ Omdat daar sommige teenstrydighede in die literatuur is, en omdat nie al die resultate in hierdie studie op kompensاسie dui nie, is dit belangrik om te weet watter veranderinge klinies belangrik is en watter nie.

- ⊙ Daar behoort meer navorsing gedoen te word op die verskille in die hemostatiese sisteem tussen mans en vroue. Die kliniese belang van hierdie verskille behoort ook in diepte ondersoek te word en sou moontlik kon lei tot verskillende en meer effektiewe terapie van hiperkoaguleerbaarheid by mans en vroue.

BYLAE 1

Spearman se rangordekorrelasiekoëffisiënte

	Kreatinien	TP	Albumien	ALT	CK	TC	LDL-C	HDL-C	LDL:HDL	TG	Glc
Ouderdom	-0.26	-0.38	-0.67	0.17	-0.07	-0.05	-0.10	0.60	-0.47	0.36	0.03
Kreatinien	1	0.28	0.41	-0.19	0.59	-0.32	-0.29	0.02	-0.19	0.10	0.13
TP		1	0.75	-0.19	0.30	0.34	0.28	-0.08	0.19	-0.01	0.08
Albumien			1	-0.23	0.45	0.20	0.22	-0.42	0.40	-0.23	0.10
ALT				1	0.19	0.17	0.15	0.21	0.01	0.29	0.33
CK					1	-0.05	0.02	-0.10	0.05	0.04	0.13
TC						1	0.95	-0.09	0.66	0.05	0.10
LDL-C							1	-0.26	0.80	0.06	-0.07
HDL-C								1	-0.76	0.05	0.30
LDL:HDL									1	-0.08	-0.23
TG										1	0.13

	BMI	tPA-Ag	PAI-1 akt	PAP	D-dimeer	Fib	TAT	TAT:PAP	ATIII	α_2 -AP
Ouderdom	0.52	-0.14	-0.14	0.32	0.52	0.55	0.24	-0.14	-0.11	0.43
Kreatinien	0.16	0.15	-0.25	-0.42	-0.59	-0.51	-0.28	0.31	0.12	-0.17
TP	0.17	0.20	0.32	0.12	-0.30	-0.17	-0.03	-0.24	0.36	0.19
Albumien	-0.10	0.32	-0.02	-0.22	-0.50	-0.61	-0.06	0.07	0.39	-0.20
ALT	0.20	-0.37	-0.09	-0.18	0.08	0.06	0.01	0.26	-0.16	-0.02
CK	0.49	0.05	-0.25	-0.20	-0.28	-0.24	-0.06	0.14	-0.15	-0.15
TC	0.18	-0.38	0.24	0.08	0.03	0.14	-0.04	-0.20	0.12	0.01
LDL-C	0.19	-0.37	0.28	0.09	0.05	0.16	-0.01	-0.20	0.01	-0.02
HDL-C	0.38	0.00	-0.08	0.03	0.14	0.15	-0.05	-0.01	0.15	0.23
LDL:HDL	-0.14	-0.25	0.17	-0.06	-0.09	-0.05	-0.02	-0.08	-0.10	-0.20
TG	0.28	-0.06	0.14	-0.05	0.20	0.28	0.17	0.25	-0.01	0.52
Glc	-0.14	-0.07	-0.48	-0.23	-0.32	-0.35	-0.19	0.22	0.36	-0.05
BMI	1	-0.24	0.07	0.07	0.10	0.43	0.24	-0.01	-0.23	0.34
tPA-Ag		1	0.02	-0.08	0.03	-0.24	0.27	0.18	0.09	0.16
PAI-1 akt			1	0.32	0.13	0.37	0.17	-0.35	-0.20	0.20
PAP				1	0.52	0.57	0.38	-0.71	-0.16	0.20
D-dimeer					1	0.59	0.61	-0.12	-0.20	0.38
Fib						1	0.36	-0.39	-0.45	0.59
TAT							1	0.19	-0.24	0.33
TAT:PAP								1	-0.01	-0.10
ATIII									1	0.10

Betekenisvolle rangordekorrelasiekoëffisiënte van Spearman ($p \leq 0.05$) in rooi aangedui

BYLAE 2

Artikel:

Fibrinolysis & Proteolysis (1997) 11(2), 91-96
 © Pearson Professional Ltd 1997

Effect of simvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, on the haemostatic balance of familial hypercholesterolaemic subjects

J.C. Jerling,¹ H.H. Vorster,¹ W. Oosthuizen,¹ W.J.H. Vermaak²

¹ Department of Nutrition, Potchefstroom University for Christian Higher Education, Potchefstroom, South Africa.

² Department of Chemical Pathology, University of Pretoria, Pretoria, South Africa.

Summary *Background:* Previous studies have shown that the use of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors reduce cardiovascular mortality and all-cause mortality in primary and secondary prevention trials. Studies on the effect of HMG-CoA reductase inhibitors on plasma fibrinogen levels have yielded conflicting results. *Objective:* Our objective was to study the treatment effects of the HMG-CoA reductase inhibitor, simvastatin, on the haemostatic balance in 29 unrelated familial hypercholesterolaemic patients.

Subjects: Twenty nine diet stable familial hypercholesterolaemic patients, 12 men and 17 women, were treated with 10 mg simvastatin for 4 weeks and then with 20 mg simvastatin for 10 weeks. Various coagulation and fibrinolytic variables were measured.

Results: Simvastatin treatment significantly increased plasma fibrinogen levels in men (2.75 [0.75] g/L to 2.99 [0.60] g/L) but not in women. These increases in fibrinogen in men were accompanied by compensatory profibrinolytic changes in the ratio of thrombin/antithrombin III complex to plasmin/ α_2 antiplasmin complex, a marker of the haemostatic balance.

Conclusion: This study provides evidence that possible negative changes in plasma fibrinogen, as a result of lipid lowering treatment with simvastatin, is accompanied by compensatory profibrinolytic changes in men and that the haemostatic system in men and women could be influenced via different mechanisms.

INTRODUCTION

Increased plasma fibrinogen levels have now been firmly established as a major independent risk factor for cardiovascular disease (CVD) and stroke.¹ Other possible cardiovascular risk factors related to the haemostatic system may include increased factor VII activity,² antithrombin III,³ fibrin D-Dimer,⁴ tissue plasminogen activator-anti-

gen (tPA-Ag),⁵ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity,⁶ and low fibrinolytic activity.^{7,8} Familial hypercholesterolaemia (FH) is an autosomal dominant disorder with a heterozygote frequency of about 1 in 500 in most European populations.⁹ FH is characterized by severely increased low density lipoprotein (LDL)-cholesterol levels and patients with FH are at an increased risk for prematurely developing CVD.⁹ Due to a 'founder effect' the prevalence of FH among Afrikaners in South Africa is extremely high and has been estimated at 1 in 70.¹⁰ It has furthermore been shown that FH subjects have increased plasma fibrinogen levels.¹¹

Simvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor, is one of a group of several statins indicated for use in FH patients to control high LDL-cholesterol levels.¹² Results from the West o

Received 12 November 1996

Accepted after revision 14 February 1997

This work was supported in part by the South African Medical Research Council, the South African Foundation for Research Development and the Medical Schools Grants Program.

Correspondence to: J C Jerling, Tel: (+27) 148 2992481; Fax: (+27) 148 2992464

Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS), a primary prevention trial in which 6595 men with moderately elevated cholesterol levels and no history of myocardial infarction received 40 mg pravastatin or a placebo, showed that pravastatin significantly reduced the incidence of myocardial infarction and death from cardiovascular causes without adversely affecting the risk of death from noncardiovascular causes.¹³ The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S) showed, in a secondary prevention trial on 4444 hypercholesterolaemic patients with angina or history of myocardial infarction, that treatment with simvastatin significantly improved the survival of these coronary heart disease patients.¹⁴ Some reported effects of simvastatin treatment on the haemostatic system include possible decreases in extrinsic pathway inhibitor,¹⁵ platelet aggregation, prothrombin fragments 1+2, and neutrophil activation in hypercholesterolaemic subjects.¹⁶ Clinical studies on the effect of simvastatin treatment on plasma fibrinogen levels in hypercholesterolaemic patients have yielded conflicting results. One study reported a small decrease in fibrinogen with simvastatin treatment,¹⁷ while our own studies have shown that simvastatin may increase plasma fibrinogen levels in some subjects.¹⁸ If the statins increase plasma fibrinogen but do not affect survival or mortality from causes other than myocardial infarction negatively, as indicated by the above-mentioned two studies,^{13,14} it can be hypothesized that statin treatment possibly influences compensatory haemostatic mechanisms. Studies by other authors have shown that simvastatin has no effect on plasma fibrinogen levels in hypercholesterolaemic subjects.^{19,20,21} To test this hypothesis, and because the haemostatic system is a highly regulated balance system, it was decided to investigate the effect of simvastatin treatment on functional fibrinogen levels as well as markers of the activation of the fibrinolytic and coagulation systems.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Twenty nine Caucasian heterozygous familial hypercholesterolaemic subjects gave informed consent and met the inclusion criteria for the study. Potential subjects were recruited from the Lipid Clinic at the Department of Nutrition at the Potchefstroom University for Christian Higher Education. Twelve men and 17 women were included in this study. Inclusion criteria were: confirmed LDL-receptor mutation on either exon 4 or exon 9 of the LDL-receptor gene, or elevated LDL-cholesterol levels (above 7.5 mmol/L) combined with tendon xanthomata or corneal arcus and a known family history of CVD. Subjects who were on cholesterol-lowering medication

were washed out for 8 weeks prior to commencement of the study. The exclusion criteria were: smoking, pregnancy, recent surgery (within the previous 3 months), baseline triglyceride (TG) levels above 4.5 mmol/L, baseline creatinine phosphokinase above 195 U/L, baseline alanine aminotransferase above 30 U/L, and the use of any immunosuppressive drugs. Although oral contraceptive use was not an exclusion criterion, no oral contraceptive users took part in the study.

Simvastatin therapy

All subjects were on a prescribed low-fat, high-complex carbohydrate diet for at least 6 weeks before medication was started. Two baseline blood samples were taken 3 days apart and the mean value of the two baseline samples was regarded as a good reflection of the true baseline value. Further blood samples were obtained after 4, 8, and 14 weeks. A daily dose of 10 mg simvastatin (Zocor) was prescribed for the first 4 weeks of the treatment period and 20 mg simvastatin daily for the remaining 10 weeks.

Laboratory methods

The subjects were required to fast overnight (12 h). Venous blood samples were collected using a 21-gauge scalp vein infusion set. All samples were drawn with minimal stasis and between 07:00 and 10:00 to avoid effects of diurnal variation. For the preparation of serum, blood was left to clot in silicone-coated glass tubes. Citrated blood was centrifuged for 15 min at 2000g to yield platelet poor plasma for haemostatic assays. Serum and plasma were divided into aliquots and frozen at -72°C within 30 min for later analysis.

FH Afrikaner-1 and -2 LDL-receptor mutations on exon 4 and exon 9 of the LDL-receptor gene were verified using polymerase chain reaction based on methods previously described.^{22,23}

Total cholesterol (TC) concentrations were determined enzymatically with the Technicon Omnipak-method ((SM-4-0139/86), Bayer, Putcaux Cedex). LDL-cholesterol was determined with the CHOD-Iodide method (Merck Darmstadt, Germany). LDL was precipitated by heparin at its iso-electric point (pH 5.12). After centrifugation, the high density lipoprotein (HDL)-cholesterol and the very low density lipoprotein-cholesterol (VLDL) remained in the supernatant and were determined with enzymatic methods. The LDL-cholesterol concentration was then calculated according to the following formula:

$$\text{LDL} = \text{TC} - \text{cholesterol in supernatant.}$$

Functional plasma fibrinogen concentrations were determined with the Clauss method²⁴ using an ACL-20 automated coagulation analyser and reagents from

Instrumentation Laboratories (IL) (Milan, Italy). Fibrinogen standards and controls were purchased from IL and from the National Institute for Biological Standards and Control (code 89/644, NIBSC, Hertfordshire, UK). tPA-Ag was determined with an ELISA kit purchased from Biopool (Imulyse tPA, Umeå, Sweden) and PAI-1 activity was determined with an indirect enzymatic method (Spectrolyse, Biopool, Umeå, Sweden). Plasmin / α_2 -antiplasmin complex (PAP), thrombin/antithrombin III complex (TAT), and D-Dimer were determined with ELISA methods and commercially available kits from Behring, Marburg, Germany (Enzygnost PAP micro, Enzygnost TAT micro and Enzygnost D-Dimer micro). Antithrombin III (ATIII) and α_2 -antiplasmin (α_2 AP) activity was measured with a chromogenic method using an ACL-200 automated coagulation analyser and reagents from IL (Milan, Italy).

Ethical considerations

Signed informed consent was given by all participants and the study was approved by the Ethics Committee of the Potchefstroom University for Christian Higher Education.

Statistical analyses

The computer software package Statistica was used for all statistical analyses. A normal distribution of data could not be assumed. Significant differences between sexes were determined with the Mann-Whitney U test and significant differences between groups were determined with the Wilcoxon matched pairs test. A *P*-value of less or equal to 0.05 was regarded as being statistically significant. All data are presented as median [quartile range].

RESULTS

The median age of the men was 37.5 [13.9] years and of the women 42.7 [13.9] years (*P*<0.34). The median body mass index (BMI) was 25.9 [6.15] kg/m² in the men and 24.6 [5.83] kg/m² in the women (*P*<0.51). No statistically significant differences were found between pre- and post-menopausal women in any of the measured variables.

Men had significantly lower plasma fibrinogen levels than women (2.75 [0.75] g/L vs. 3.31 [0.99] g/L). Sex differences were also observed for PAP (0.21 [0.13] mg/L in the men and 0.39 [0.39] mg/L in the women) and D-Dimer (3.90 [4.40] μ g/L in the men and 12.0 [10.6] μ g/L in the women) (Table 1).

Simvastatin treatment and blood lipids

Simvastatin treatment resulted in a median decrease in TC of 26.7% in men and 22.1% in women (Table 2). The

Table 1 Median baseline differences between men and women

Variable	Men (n=12)	Women (n=17)
TC (mmol/L)	9.55 [2.63]	9.50 [2.20]
LDL (mmol/L)	7.54 [3.12]	7.34 [1.81]
HDL (mmol/L)	1.25 [0.39]	1.45 [0.47]
TG (mmol/L)	1.51 [0.80]	1.26 [1.07]
Fibrinogen (g/L)	2.75 [0.75]*	3.31 [0.99]*
tPA-Ag (ng/mL)	9.95 [7.10]	7.75 [5.22]
PAI-1 act (IU/L)	29.6 [10.7]	35.3 [9.49]
PAP (mg/L)	0.21 [0.13]*	0.39 [0.39]*
TAT (μ g/L)	1.50 [0.63]	1.65 [0.61]
D-Dimer (μ g/L)	3.90 [4.40] [⊙]	12.0 [10.6] [⊙]
ATIII (%)	112 [17.5]	118 [21.0]
α_2 AP (%)	86 [9.50]	89 [11.0]
TAT:PAP ratio	6.11 [5.44]	4.39 [3.59]

Medians [quartile range] with the same symbol differ significantly (*P*≤0.05)

median LDL-cholesterol levels were lowered by 36.2% in men and 30.4% in women. Changes in TG in men and women were temporary and baseline values did not differ significantly from end values. It is also evident that an increased dosage, from 10 mg simvastatin per day to 20 mg simvastatin per day, did not have a large additional effect on blood lipids in this study population. 20 mg simvastatin had a small but significant additional effect only on TC in men and on no other lipid variables.

Simvastatin treatment and haemostatic factors

The effect of simvastatin treatment on the haemostatic variables measured in this study is summarized in Table 3. Simvastatin treatment significantly increased plasma fibrinogen levels in men (2.75 [0.75] g/L to 2.99 [0.60] g/L) but not in women. Plasmin/ α_2 -antiplasmin complexes increased from 0.21 [0.13] mg/L to 0.39 [0.37] mg/L in men over the treatment period. In women, PAP initially increased and then decreased to levels not significantly different from baseline levels. D-Dimer levels changed in both men and women over the simvastatin treatment period; however, these changes were temporary and baseline and end levels did not differ significantly from each other. A significant change in α_2 -antiplasmin occurred in the women but was not sustained during the treatment period. The TAT:PAP ratio decreased significantly in men but not in woman. The decrease in women did not reach statistical significance.

In Figure 1, the individual changes in plasma fibrinogen are plotted against the changes in the TAT:PAP ratio. Plasma fibrinogen levels increased by more than 10% in 10 of the 12 men (Fig. 1). In the women, this pattern is not as pronounced with a decrease in fibrinogen of more than 10% in 4 of the 17 women, no change in 7, and an increase of more than 10% in 6 of the 17 women. The

Table 2 Changes in blood lipids over the 14-week simvastatin treatment period

Week	Men				Women			
	0 Baseline	4 (10 mg)	8 (20 mg)	14 (20 mg)	0 Baseline	4 (10 mg)	8 (20 mg)	14 (20 mg)
TC (mmol/L)	9.55 ^{••} [2.63]	6.75 [•] [0.95]	6.45 ^{••} [1.10]	7.00 [•] [1.10]	9.50 ^{••} [2.20]	7.60 [•] [1.00]	7.90 [•] [1.90]	7.40 [•] [0.90]
LDL (mmol/L)	7.54 ^{••} [3.12]	4.80 [•] [1.49]	4.40 [•] [1.37]	4.81 [•] [0.92]	7.34 ^{••} [1.81]	5.44 [•] [1.24]	5.69 [•] [1.56]	5.11 [•] [1.03]
HDL (mmol/L)	1.25 [0.39]	1.19 [0.42]	1.12 [0.34]	1.14 [0.31]	1.45 [0.47]	1.38 [0.40]	1.36 [0.47]	1.46 [0.59]
TG (mmol/L)	1.51 [•] [0.80]	1.27 [0.73]	1.42 [•] [0.75]	1.55 [1.14]	1.26 ^{••} [1.07]	0.98 [•] [0.64]	1.01 ^{••} [0.31]	1.15 [•] [0.61]

Medians [quartile range] with the same symbol differ significantly ($P \leq 0.05$)

increase in plasma fibrinogen in men was accompanied by concomitant decreases in the TAT:PAP ratio in 8 of the 9 men where the increase in fibrinogen was more than 10% and complete data was available. The decrease in the TAT:PAP ratio in the men was mainly because of an increase in the PAP levels, indicating a profibrinolytic shift. Changes in fibrinogen accompanied by compensatory changes in the TAT:PAP ratio occurred in 4 of the 6 women who experienced increases in plasma fibrinogen and in 2 of the 4 women where fibrinogen had decreased. However, in women where there had been no change, 5 of the 7 showed changes in the TAT:PAP ratio.

The changes in the fibrinogen and TAT:PAP ratios were not significantly related to changes in any of the lipid parameters.

DISCUSSION

The treatment of elevated LDL-cholesterol levels with simvastatin in 29 familial hypercholesterolaemic subjects resulted in the expected lowering of total and LDL-cholesterol. In a study of similar design Ceska and co-workers reported a 34% decrease in LDL-cholesterol levels in 29 FH subjects with 20 mg simvastatin.²⁵ Other

Table 3 Changes in haemostatic factors over the 14-week simvastatin treatment period

Week	Men				Women			
	0 Baseline	4 (10 mg)	8 (20 mg)	14 (20 mg)	0 Baseline	4 (10 mg)	8 (20 mg)	14 (20 mg)
Fibrinogen (g/L)	2.75 ^{••} [0.75]	2.81 [0.96]	3.07 [•] [0.68]	2.99 [•] [0.60]	3.31 [0.99]	3.31 [0.81]	3.49 [0.92]	3.37 [0.90]
tPA-Ag (ng/mL)	9.95 [7.10]	7.98 [8.73]	8.58 [5.73]	10.7 [10.9]	7.75 [5.22]	7.34 [5.08]	8.24 [4.41]	9.21 [4.74]
PAI-1 act (IU/L)	29.6 [10.7]	33.6 [8.09]	34.1 [16.7]	33.5 [5.28]	35.3 [9.49]	36.4 [10.2]	39.3 [8.03]	39.0 [14.9]
PAP (mg/L)	0.21 [•] [0.13]	0.21 ^{••A} [0.13]	0.38 [•] [0.23]	0.39 ^{•A} [0.37]	0.39 [0.39]	0.39 [•] [0.24]	0.48 [•] [0.35]	0.46 [0.24]
TAT (μ g/L)	1.50 [0.63]	1.63 [0.34]	1.42 [0.31]	1.46 [0.78]	1.65 [0.61]	1.82 [1.87]	1.70 [0.94]	1.52 [0.70]
D-Dimer (μ g/L)	3.90 [•] [4.40]	4.70 [•] [6.55]	6.95 [6.20]	4.85 [3.50]	12.0 [10.6]	16.0 ^{•A} [11.1]	12.5 [•] [10.0]	8.85 ^A [10.8]
ATIII (%)	112 [17.5]	109 [28.5]	116 [24.0]	118 [34.0]	118 [21.0]	116 [24.0]	113 [23.0]	107 [20.5]
α_2 AP (%)	86 [9.50]	85.5 [7.50]	89.0 [9.50]	86.0 [5.00]	89.0 [•] [11.0]	86.0 [•] [10.0]	87.0 [8.00]	86.5 [10.5]
TAT:PAP ratio	6.11 ^{••} [5.44]	8.22 [•] [7.08]	4.03 ^{••} [5.42]	5.04 [•] [5.95]	4.39 [3.59]	6.16 [•] [6.81]	3.72 [•] [3.02]	4.23 [2.83]

Medians [quartile range] with the same symbol differ significantly ($P \leq 0.05$)

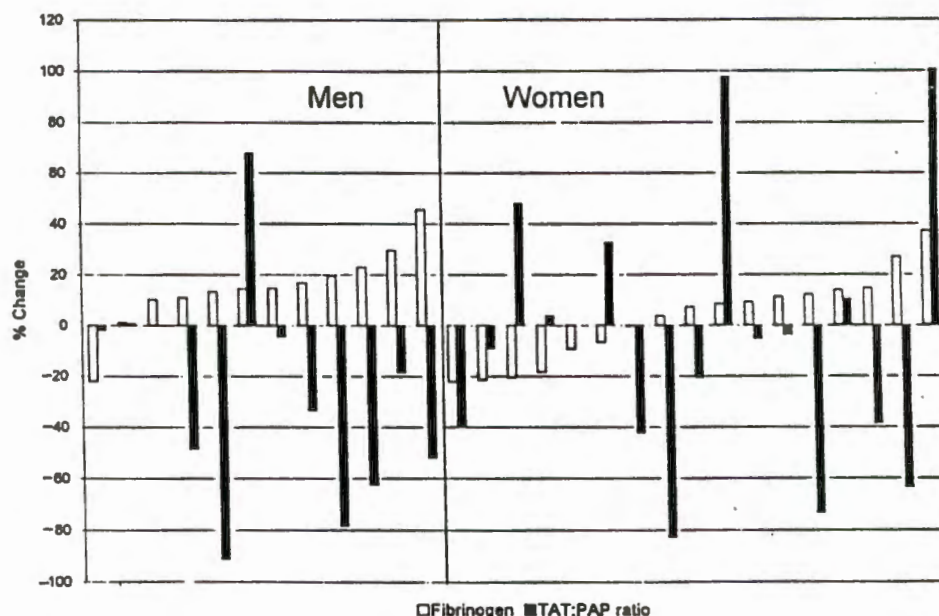


Fig. 1 Percentage change in individual plasma fibrinogen and TAT:PAP ratio over the 14-week simvastatin treatment period

studies using heterozygous FH subjects reported LDL decreases between 26.7 and 42%^{26,27,28} with 20 mg simvastatin treatment.

Despite good self-reported compliance, the increase in simvastatin dosage from 10 mg to 20 mg caused only a small additional significant decrease in TC of the men. Two other studies reported an additional benefit of an increased simvastatin dosage on TC from 10 mg to 20 mg of 9% (after 8 weeks treatment)¹⁷ and 6% (after 12 weeks treatment)²⁵ and on LDL of 10% (after 12 weeks treatment).²⁵

Because the haemostatic system is a highly regulated balance system, we hypothesized that if simvastatin should increase plasma fibrinogen these changes would be accompanied by compensatory changes in the haemostatic balance. The ratio of TAT to PAP theoretically reflects the balance between the activation of the coagulation system and the activation of the fibrinolytic system. In this study, simvastatin treatment increased mean plasma fibrinogen levels in men and thus signifies an increase in ischaemic risk.²⁹ More important is the fact that fibrinogen levels increased by more than 10% in 10 of the 12 men (Fig. 1). In the women, this effect is not as pronounced with a decrease in fibrinogen of more than 10% in 4 of the 17 women, no change in 7, and an increase of more than 10% in 6 of the 17 women. The increase in plasma fibrinogen in men was accompanied by concomitant decreases in the TAT:PAP ratio in 8 of the 9 men where the increase was more than 10% and complete data was available. The decrease in the TAT:PAP ratio in the men was mainly because of an

increase in the PAP levels and thus indicates a profibrinolytic shift. The hypothesis that changes in fibrinogen will be accompanied with compensatory changes in the TAT:PAP ratio holds true for 4 of the 6 women who experienced increases in plasma fibrinogen and for 2 of the 4 women where fibrinogen had decreased. The present study found no significant changes in tPA-Ag; this is in agreement with the work of Sandset and co-workers who reported no influence of simvastatin on tPA-Ag or PAI-Ag.¹⁵

Several epidemiological studies have reported a positive correlation between TC or LDL-cholesterol and plasma fibrinogen.^{30,31,32} The lack of any correlation between changes in cholesterol and changes in fibrinogen and the TAT:PAP ratio in this study suggests that simvastatin influences plasma fibrinogen levels independent of its effects on serum cholesterol. The increase in plasma fibrinogen, and thus the increased CVD risk, may be counterbalanced by the profibrinolytic shift as well as the improvement in blood lipid levels.

This study provides evidence that possible negative changes in plasma fibrinogen, as a result of lipid-lowering treatment with simvastatin, is accompanied by compensatory profibrinolytic changes in men and that the haemostatic system in men and women could be influenced via different mechanisms.

Observations from 4S¹⁴ and WOSCOPS¹³ that statins reduce mortality from cardiovascular and from noncardiovascular origin, and the results from this and other studies^{15,16} on the effects of simvastatin on the haemostatic system, leads to speculation that an increased fib-

rinogen level may not be an important risk factor for CVD in the presence of compensatory profibrinolytic changes in the haemostatic system. Increases in plasma fibrinogen might not increase CVD risk when there are concomitant compensatory changes in the haemostatic system. Fibrinogen may only be a marker of risk and the imbalance of the total haemostatic system might be the causal CVD risk factor.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to thank Sister M. C. Lessing for her outstanding organizational skills and Ms H. Human for her expert help in the laboratory. We are also indebted to all the FH patients in the Lipid Clinic of the Potchefstroom University who took part in the study.

REFERENCES

- Ernst E, Resch K L. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-963.
- Meade T W, Chakrabarti R, Haines A P, North W R S, Stirling Y, Thompson S G. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1980; 1: 1050-1054.
- Meade T W, Cooper J, Miller G J, Howarth D J, Stirling Y. Antithrombin III and arterial disease. *Lancet* 1991; 337: 850-851.
- Lee A J, Fowkes F G, Lowe G D O, Rumley A. Fibrin D-Dimer, haemostatic factors and peripheral arterial disease. *Thromb Haemost* 1995; 74: 828-832.
- Ridker P M, Hennekens C H, Stampfer M J, Manson J E, Vaughan D E. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet* 1994; 343: 940-943.
- Juhan-Vague I, Alessi M C. Plasminogen activator inhibitor 1 and atherothrombosis. *Thromb Haemost* 1993; 70: 138-143.
- Meade T W, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller G J. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993; 342: 1076-1079.
- Juhan-Vague I, Alessi M C. Fibrinolysis and risk of coronary artery disease. *Fibrinolysis* 1996; 10: 127-136.
- Goldstein J L, Brown M S. Familial hypercholesterolemia. In: Stanbury JB, Wyngaarden J B, Fredrickson D S, Goldstein J L, Brown M S, eds. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 1983: 672-712.
- Seftel H C, Raal F J, Joffe B I. Dyslipidaemia in South Africa. In: Fourie J, Steyn K, eds. *Chronic diseases of lifestyle in South Africa*. Medical Research Council Technical Report 1995: 61-71.
- Jay R H, Rainpling M W, Betteridge D J. Abnormalities of blood rheology in familial hypercholesterolaemia: effects of treatment. *Atherosclerosis* 1990; 85: 249-256.
- Oates J A, Wood A J J. Drug Therapy. *N Engl J Med* 1988; 319: 24-33.
- Shepherd J, Cobbe S M, Ford I, Isles C G, Lorimer A R, Macfarlane P W, McKillop J H, Packard C J, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- Sandset P M, Lund H, Norseth J, Abildgaard U, Ose L. Treatment with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors in hypercholesterolemia induces changes in the components of the extrinsic coagulation system. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 138-145.
- Davi G, Ganci A, Averna M, Gianmarresi C, Barbagallo C, Catalano I, Calà A, Notarbartolo A. Thromboxane biosynthesis, neutrophil and coagulative activation in type IIa hypercholesterolemia. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1015-1019.
- Davi G, Averna M R, Catalano I, Barbagallo C M, Mogavero A, Notarbartolo A. Plasma fibrinogen in hypercholesterolemia: effects of simvastatin therapy. *Curr Ther Res* 1991; 50: 79-83.
- Vorster H H, Venter C S, Jerling J C, Oosthuizen W, Kruger H S, Veldman F J, Vermaak W J H. Changes in plasma fibrinogen during six months of successful hypolipidaemic treatments. In: Abstract book. 3rd International Symposium on multiple risk factors in cardiovascular disease; July 6-9 1994, Florence. Abstract: 35.
- Farnier M, Bonnefous F, Debbas N, Irvine A. Comparative efficacy and safety of micronized Fenofibrate and Simvastatin in patients with primary type IIa or IIb hyperlipidemia. *Arch Intern Med* 1994; 154: 441-449.
- Illingworth D R, Bacon S, Pappu A S, Sexton G J. Comparative hypolipidemic effects of lovastatin and simvastatin in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1992; 96: 53-64.
- Branchi A, Rovellini A, Sommariva D, Gugliandolo A G, Fasoli A. Effect of three fibrate derivatives and two HMG-CoA reductase inhibitors on plasma fibrinogen level in patients with primary hypercholesterolemia. *Thromb Haemost* 1993; 70: 241-243.
- Kotze M J, Langenhoven E, Theart L, Loubser O, Micklem A, Oosthuizen C J J. Recurrent LDL-receptor mutation causes familial hypercholesterolemia in South African coloureds and Afrikaners. *S Afr Med J* 1995; 85: 357-361.
- Kotze M J, Langenhoven E, Warnich L, du Plessis L, Retief A E. The molecular basis and diagnosis of familial hypercholesterolaemia in South African Afrikaners. *Ann Hum Genet* 1991; 55: 115-121.
- Clauss von A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematol* 1957; 17: 237-246.
- Ceska R, Sobra J, Prochazkova R, Kvasilova M. [Simvastatin in the treatment of familial hypercholesterolemia]. *Cas Lek Cesk* 1995; 134: 310-313.
- Bargossi AM, Grossi G, Fiorella PL, Gaddi A, Di Giulio R, Battino M. Exogenous CoQ10 supplementation prevents plasma ubiquinone reduction induced by HMG-CoA reductase inhibitors. *Mol Aspects Med* 1994; 15(suppl): S187-193.
- Mol M J T, Erkelens D W, Gevers Leuven J A, Schouten J A, Stalenhoef A F H. Effects of synvinolin (MK-733) on plasma lipids in familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1986; II: 936-939.
- Leclercq V, Harvengt C. Simvastatin (MK733) in heterozygous hypercholesterolemia: a two year trial. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27: 76-81.
- Meade T W, Brozovic M, Chakrabarti R R, Haines A P, Imeson J D, Mellows S, Miller G J, North W R S, Stirling Y, Thompson S G. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; II: 533-537.
- Lee A J, Smith W C S, Lowe G D O, Tunstall-Pedoe H. Plasma fibrinogen and coronary risk factors: The Scottish Heart Health Study. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 913-919.
- Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Korsan-Bengsten K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 501-505.
- Balleisen L, Assmann G, Bailey J, Epping P-H, Schulte H, van de Loo J. Epidemiological study on factor VII, Factor VIII and fibrinogen in an industrial population - II. Baseline data on the relation to blood pressure, blood glucose, uric acid, and lipid fractions. *Thromb Haemost* 1985; 54: 721-723.

HOOFSTUK 7**BIBLIOGRAFIE****Addisionele bronne**

AFRIKAANSE WOORDELYS EN SPELREËLS. 1991. Afrikaanse woordelys en spelreëls. 8ste uitg. Kaapstad: Tafelberg. 393p.

MOSBY'S MEDICAL, NURSING, AND ALLIED HEALTH DICTIONARY. (Anderson, K.N., Anderson, L.E. & Glanze, W.D. eds.). 4th ed. St Louis: Mosby. 1982p.

PU vir CHO. (Potchefstroomse Universiteit vir Christelike Hoër Onderwys). 1997. Handleiding vir bibliografiese styl. Potchefstroom. 53p. (D225/97).

PU vir CHO. (Potchefstroomse Universiteit vir Christelike Hoër Onderwys). 1997. Handleiding vir nagraadse studie. Potchefstroom. 50p. (D227/97).

TWEETALIGE WOORDEBOEK. (Bosman, D.B., van der Merwe, I.W., Hiemstra, L.W., Joubert, P.A. & Spies, J.J. reds.). 1984. 8ste uitg. Kaapstad: Tafelberg. 1351p.

Publikasies uit wetenskaplike joernale en handboeke

ALLAIN, C.C., POON, L.S., CHAN, G.S.C., RICHMOND, W. & FU, P.C. 1974. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clinical chemistry*, 20: 470.

ANON. 1994. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet*, 344: 633-638.

ANON. 1984. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results 1. Reduction in incidence of coronary heart disease. *Journal of the American Medical Association*, 251: 351-364.

ASSMANN, G. & SCHULTE, H. 1993. Results and conclusions of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. (In Assmann, G., ed. Lipid metabolism disorders and coronary heart disease. Primary prevention, diagnosis and therapy guidelines for general practice. München: MMV Verlag. p. 19-68.)

- ASSMANN, G., CULLEN, P., HEINRICH, J. & SCHULTE, H. 1996. Hemostatic variables in the prediction of coronary risk: results of the 8 year follow-up of healthy men in the Münster Heart Study (PROCAM). *Israeli journal of medical science*, 32: 364-370.
- AZNAR, J., ESTELLES, A., TORMO, G., SAPENA, P., TORMO, V., BLANCH, S. & ESPANA, F. 1988. Plasminogen activator inhibitor activity and other fibrinolytic variables in patients with coronary artery disease. *British heart journal*, 59: 535-541.
- BALLEISEN, L., ASSMANN, G., BAILEY, J., EPPING, P-H., SCHULTE, H. & VAN DE LOO, J. 1985. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population - II. Baseline data on the relation to blood pressure, blood glucose, uric acid and lipid fractions. *Thrombosis and haemostasis*, 54: 721-723.
- BAUER, K. & ROSENBERG, R.D. 1987. The pathophysiology of the prethrombotic state in humans: insights gained from studies using markers of hemostatic system activation. *Blood*, 70: 343-349.
- BEAGLEHOLE, R., STEWART, A.W., JACKSON, R., DOBSON, A.J., McELDUFF, P., D'ESTE, K., HELLER, R.F., JAMROZIK, K.D., HOBBS, M.S., PARSONS, R. & BROADHURST, R. 1997. Declining rates of coronary heart disease in New Zealand and Australia, 1983-1993. *American journal of epidemiology*, 145: 707-713.
- BEIGEL, Y., FUCHS, J., SNIR, M., GREEN, P., LURIE, Y. & DJALDETTI, M. 1991a. Lovastatin therapy in hypercholesterolemia: effect on fibrinogen, hemorrheologic parameters, platelet activity, and red blood cell morphology. *Journal of clinical pharmacology*, 31: 512-517.
- BEIGEL, Y., FUCHS, J., SNIR, M., GREEN, P., LURIE, Y. & DJALDETTI, M. 1991b. Lovastatin therapy in heterozygous familial hypercholesterolaemic patients: effect on blood rheology and fibrinogen levels. *Journal of internal medicine*, 230: 23-27.
- BINDER, B.R. 1995. Physiology and pathophysiology of the fibrinolytic system. *Fibrinolysis*, 9 (suppl 1): 3-8.

- BLANKE, H., PRAETORIUS, G., LESCHKE, M., SEITZ, R., EGBRING, R. & STRAUER, B.E. 1987. Die Bedeutung des Thrombin-Antithrombin III-Komplexes in der Diagnostik der Lungenembolie und der tiefen Venenthrombose - Vergleich mit Fibrinopeptid A, Plättchenfaktor 4 und β -Thromboglobulin. *Klinische Wochenschrift*, 65: 757-763.
- BO, M., BONINO, F., NEIROTTI, M., GOTTERO, M., PERNIGOTTI, L., MOLASCHI, M. & FABRIS, F. 1991. Hemorheologic and coagulative pattern in hypercholesterolemic subjects treated with lipid-lowering drugs. *Angiology*, 42: 106-113.
- BRANCHI, A., ROVELLINI, A., GUGLIANDOLO, A.G., SOMMARIVA, D. & FASOLI, A. 1992. Comparative evaluation of the effects of 3 fibrates and of 2 HMG-CoA reductase inhibitors on plasma fibrinogen in hypercholesterolemic patients. (In Ernst, E., Koenig, W., Lowe, G.D.O. & Meade, T.W. eds. *Fibrinogen: a "new" cardiovascular risk factor*. Wien: Blackwell - MZV. p. 362-365.)
- BRANCHI, A., ROVELLINI, A., SOMMARIVA, D., GUGLIANDOLO, A.G. & FASOLI, A. 1993. Effect of three fibrate derivatives and of two HMG-CoA reductase inhibitors on plasma fibrinogen level in patients with primary hypercholesterolemia. *Thrombosis and haemostasis*, 70: 241-243.
- BREDDIN, K. 1986. Detection of prethrombotic states in patients with atherosclerotic lesions. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 12: 110-123.
- BRÖIJERSÉN, A., ERIKSSON, M., LEIJD, B., ANGELIN, B. & HJEMDAHL, P. 1997. No influence of simvastatin treatment on platelet function in vivo in patients with hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis thrombosis and vascular biology*, 17: 273-278.
- CARR, J.M., MCKINNEY, M. & McDONAGH, J. 1989. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Role of d-dimer. *American journal of clinical pathology*, 91: 280-287.

CESKA, R., SOBRA, J., PROCHAZKOVA, R. & KVASILOVA, M. 1995. [Simvastatin in the treatment of familial hypercholesterolemia]. *Casopis lekaru ceskych*, 134: 310-313.

CHAKRABARTI, R., HOCKING, E.D., FEARNLEY, G.R., MANN, R.D., ATTWELL, T.N. & JACKSON, D. 1968. Fibrinolytic activity and coronary artery disease. *Lancet*, I: 987-990.

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

CONLAN, M.G., FOLSOM, A.R., FINCH, A., DAVIS, C.E., MARCUCCI, G., SORLIE, P. & WU, K.K. 1994. Antithrombin III: associations with age, race, sex and cardiovascular disease risk factors. *Thrombosis and haemostasis*, 72: 551-556.

CONLAN, M.G., FOLSOM, A.R., FINCH, A., DAVIS, C.E., SORLIE, P., MARCUCCI, G. & WU, K.K. 1993. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Thrombosis and haemostasis*, 70: 380-385.

CONNELLY, J.B., RODERICK, P.J., COOPER, J.A., MEADE, T.W. & MILLER, G.J. 1993. Positive association between self-reported fatty food consumption and factor VII coagulant activity, a risk factor for coronary heart disease, in 4246 middle-aged men. *Thrombosis and haemostasis*, 70: 250-252.

COOK, N.S. & UBBEN, D. 1991. Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. *Trends in pharmacological science*, 11: 441-451.

CORTELLARO, M., BOSCHETTI, C., COFRANCESCO, E., CATALANO, M., GABRIELLI, L., DE GAETANO, G., LOMBARDI, B., SPECCHIA, G., TAVAZZI, L., TREMOLI, L. & ZANUSSI, C. 1991a. Antithrombin III and arterial disease. *Lancet*, 338: 1525-1526.

- CORTELLARO, M., BOSCHETTI, C., COFRANCESCO, E., ZANUSSI, C., CATALANO, M., DE GAETANO, G., GABRIELLI, L., LOMBARDI, B., SPECCHIA, G. & TAVAZZI, L. 1991b. The PLAT Study: a multidisciplinary study of hemostatic function and conventional risk factors in vascular disease patients. *Atherosclerosis*, 90: 109-118.
- CREMER, P., NAGEL, D., BÖTTCHER, B. & SEIDEL, D. 1992. Fibrinogen: ein koronarer Risikofaktor. *Diagnose Labor*, 42: 28-35.
- CROUSE, J.R., BYINGTON, R.P., HOEN, H.M. & FURBERG, C.D. 1997. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Archives of internal medicine*, 157: 1305-1310.
- DAVI, G., AVERNA, M.R., CATALANO, I., BARBAGALLO, C.M., MOGAVERO, A. & NOTARBARTALO, A. 1991. Plasma fibrinogen levels in hypercholesterolemia: effects of simvastatin therapy. *Current therapeutic research*, 50: 79-83.
- DE MELKER, H.E., ROSENDAAL, F.R. & VANDENBROUCKE, J.P. 1993. Het belang van publikatiebias in de medisch-wetenschappelijke literatuur. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 137: 2126-2130.
- DECLERCK, P.J., MOMBAERTS, P., HOLVOET, P., DE MOL, M. & COLLEN, D. 1987. Fibrinolytic response and fibrin fragment D-dimer levels in patients with deep vein thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*, 58: 1024-1029.
- DESAGER, J.P., HORSMANS, Y. & HARVENGT, C. 1991. Lecithin:cholesterol acyltransferase activity in familial hypercholesterolemia treated with simvastatin and simvastatin plus low-dose colestipol. *Journal of clinical pharmacology*, 31: 537-542.
- DI MINNO, G., CERBONE, A.M., CIRILLO, F., POSTIGLIONE, A., COLUCCI, M., SEMERARO, N., SCARPATO, N., GNASSO, A., MARGAGLIONE, M., GALLOTTA, G. & MANCINI, M. 1990. Hemostatic variables in familial homozygous hypercholesterolemia. Effect of regular plasma cholesterol removal by low density lipoprotein apheresis. *Arteriosclerosis*, 10: 1119-1126.
- DOBKIN, B. 1995. The economic impact of stroke. *Neurology*, 45(suppl 1): S6-S9.

DOUMAS, B.T., WASTON, W.A. & BIGGS, H.G. 1971. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clinica chimica acta*, 31: 87-96.

EMEIS, J.J., BROMMER, E.J.P., KLUFT, C. & BRAKMAN, P. 1985. Progress in fibrinolysis. (In Poller, L. ed. Recent advances in blood coagulation. Edinburgh: Churchill-Livingstone. p. 11-33.)

ERNST, E. & RESCH, K.L. 1993. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Annals of internal medicine*, 118: 956-963.

ESMON, C.T. 1993. Cell mediated events that control blood coagulation and vascular injury. *Annual reviews in cell biology*, 9: 1-26.

ESTELLES, A., TORMO, G., AZNAR, J., ESPANA, F. & TORMO, V. 1985. Reduced fibrinolytic activity in coronary heart disease in basal conditions and after exercise. *Thrombosis research*, 40: 373-383.

EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY. 1993. Prevention of coronary heart disease, scientific background and new clinical guidelines. (In Assmann, G. ed. Lipid metabolism disorders and coronary heart disease. Primary prevention, diagnosis, and therapy guidelines for general practice. Munich: MMV Medizin Verlag. p. 69-140.)

FARNIER, M., BONNEFOUS, F., DEBBAS, N. & IRVINE, A. 1994. Comparative efficacy and safety of micronized fenofibrate and simvastatin in patients with primary type IIa or IIb hyperlipidemia. *Archives of internal medicine*, 154: 441-449.

FARRER, M., WINOCOUR, P.H., EVANS, K., NEIL, H.A., LAKER, M.F., KESTEVEN, P. & ALBERTI, K.G. 1994. Simvastatin in non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect on serum lipids, lipoproteins and haemostatic measures. *Diabetes research and clinical practice*, 23: 111-119.

FAULKNER, W.R. & KING, J.W. 1976. Renal function. (In Tietz, N.W., Caraway, W.T., Freier, E.F., Kachmar, J.F. & Rawnsley, H.M. eds. *Fundamentals of clinical chemistry*. Philadelphia: WB Saunders. p. 975-1014.)

FEHILY, A.M., MILBANK, T.E., YARNEL, J.W.G., HAYES, T.M., KUBIKI, A.J. & EASTHAM, R.D. 1982. Dietary determinations of lipoproteins, total cholesterol, viscosity, fibrinogen, and blood pressure. *American journal of clinical nutrition*, 36: 890-896.

FINOTTO, E., LOMBARDI, A., PREDI, L. & SEMPRINI. ca. 1994. Coagulation glossary. 28p. (Instrumentation Laboratories inligtingstuk.)

FOLSOM, A.R., QAMHIEH, H.T., WING, R.R., JEFFERY, R.W., STINSON, V.L., KULLER, L.H. & WU, K.K. 1993b. Impact of weight loss on plasminogen activator inhibitor (PAI-1), factor VII, and other hemostatic factors in moderately overweight adults. *Arteriosclerosis and thrombosis*, 13: 162-169.

FOLSOM, A.R., WU, K.K., CONLAN, M.G., FINCH, A., DAVIS, C.E., MARCUCCI, G., SORLIE, P.D. & SZKLO, M. 1992. Distribution of hemostatic variables in blacks and whites: population reference values from the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Ethnicity and disease*, 2: 35-46.

FOLSOM, A.R., WU, K.K., DAVIS, C.E., CONLAN, M.G., SORLIE, P.D. & SZKLO, M. 1991. Population correlates of plasma fibrinogen and factor VII, putative cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*, 91: 191-205.

FOLSOM, A.R., WU, K.K., SHAHAR, E. & DAVIS, C.E. 1993a. Association of hemostatic variables with prevalent cardiovascular disease and asymptomatic carotid artery atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Arteriosclerosis and thrombosis*, 13: 1829-1836.

FOSSATI, P. & PRENCIPE, L. 1982. Serum triglyceride determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clinical chemistry*, 28: 2077.

FOWKES, F.G.R., LOWE, G.D.O., HOUSLEY, E., RATTRAY, A., RUMLEY, A., ELTON, R.A., MACGREGOR, I.R. & DAWES, J. 1993. Cross-linked fibrin degradation products, progression of peripheral arterial disease, and risk of coronary heart disease. *Lancet*, 342: 84-86.

FRENAY, A.C. & MAHONEY, R.M. 1993. Understanding medical terminology. 9th ed. Dubuque: WCB Publishers. 619p.

FUKAO, H., UESHIMA, S., OKADA, K., YAMAMOTO, K., MATSUO, T. & MATSUO, O. 1992. Tissue-type plasminogen activator, type 1 plasminogen activator inhibitor and their complex in plasma with disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis research*, 68: 57-65.

GIANSANTE, C., FIOTTI, N., CATTIN, L., DA COL, P.G. & CALABRESE, S. 1994. Fibrinogen, D-dimer and thrombin-antithrombin complexes in a random population sample: relationships with other cardiovascular risk factors. *Thrombosis and haemostasis*, 71: 581-586.

GIRELLI, D., OLIVIERI, O., ARIGLIANO, P.L., GUARINI, P., BASSI, A. & CORROCHER, R. 1996. Influences of lipid and non-lipid nutritional parameters on factor VII coagulant activity in normal subjects: the Nove study. *European journal of clinical investigation*, 26: 199-204.

GOLDMAN, L., WEINSTEIN, M.C., GOLDMAN, P.A. & WILLIAMS, L.W. 1991. Cost-effectiveness of HMG-CoA reductase inhibition for primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Journal of the American Medical Association*, 256: 1145-1151.

GOLDSTEIN, J.L. & BROWN, M.S. 1983. Familial hypercholesterolemia. (*In*: Stanbury J.B., Wyngaarden J.B., Fredrickson D.S., Goldstein J.L., Brown M.S., eds. The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill. p. 672-712.)

GORNALL, A.G., BARDEWILL, C.J. & DAVID, M.M. 1949. Determination of serum proteins by means of biuret reaction. *Journal of biological chemistry*, 177: 751-766.

- GREEN, D., CHAMBERLAIN, M.A., RUTH, K.J., FOLSOM, A.R. & LIU, K. 1997. Factor VII, cholesterol, and triglycerides. The CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Arteriosclerosis thrombosis and vascular biology*, 17: 51-55.
- GRULICH-HENN, J. & MÜLLER-BERGHAUS, G. 1989. The role of vascular endothelial cells in the regulation of fibrinolysis. *Zeitschrift für Kardiologie*, 78 (suppl 6): 25-29.
- GRUNDY, S.M. 1988. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *New England journal of medicine*, 319: 24-33.
- GUYTON, A.C. 1991. Textbook of medical physiology. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders. 1014p.
- HAMILTON, V.H., RACICOT, F-E., ZOWALL, H., COUPAL, L. & GROVER, S.A. 1995. The cost-effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitors to prevent coronary heart disease - estimating the benefits of increasing HDL-C. *Journal of the American Medical Association*, 273: 1032-1038.
- HAMSTEN, A., WIMAN, B., DE FAIRE, U. & BLOMBÄCK, M. 1985. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *New England journal of medicine*, 313: 1557-1563.
- HARBOURNE, T., O'BRIEN, D. & NICOLAIDES, A.N. 1991. Fibrinolytic activity in patients with idiopathic and secondary deep venous thrombosis. *Thrombosis research*, 64: 543-550.
- HEINRICH, J., BALLEISEN, L., SCHULTE, H., ASSMANN, G. & VAN DE LOO, J. 1994. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arteriosclerosis and thrombosis*, 14: 54-59.

HEINRICH, J., SCHULTE, H., SCHÖNFELD, R., KÖHLER, E. & ASSMANN, G. 1992. Elevated fibrinogen, plasma viscosity, and coagulation inhibitors in survivors of myocardial infarction. (*In Ernst, E., Koenig, W., Lowe, G.D.O. & Meade, T.W. eds. Fibrinogen: a "new" cardiovascular risk factor. Wien: Blackwell - MZV. p. 183-187.*)

HO, C.H., WANG, S.P. & JAP, T.S. 1995. Hemostatic risk factors of coronary artery disease in the Chinese. *International journal of cardiology*, 51: 79-84.

HOEK, J.A., STURK, A., WOUTER TEN CATE, J., LAMPING, R.J., BERENDS, F. & BORM, J.J.J. 1988. Laboratory and clinical evaluation of an assay of thrombin-antithrombin III complexes in plasma. *Clinical chemistry*, 34: 2058-2062.

HUNINK, M.G.H., GOLDMAN, L., TOSTESON, A.N.A., MITTLEMAN, M.A., GOLDMAN, P.A., WILLIAMS, L.W., TSEVAT, J. & WEINSTEIN, M.C. 1997. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990. *Journal of the American Medical Association*, 277: 535-542.

IDZIOR-WALUS, B. 1992. Changes in the level of certain hemostatic factors during treatment with lovastatin in patients with primary hyperlipoproteinemia and phenotype IIa and IIb. *Przegląd lekarski*, 49: 334-339.

ILLINGWORTH, D.R., BACON, S., PAPPU, A.S. & SEXTON, G.J. 1992. Comparative hypolipidemic effects of lovastatin and simvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 96: 53-64.

INTERNATIONAL FEDERATION OF CLINICAL BIOCHEMISTRY. 1978. *Clinical chemistry*, 24: 720-721.

ISAACSOHN, J.L., SETARO, J.F., NICHOLAS, C., DAVEY, J.A., DIOTALEVI, L.J., CHRISTIANSON, D.S., LISKOV, E., STEIN, E.A. & BLACK, H.R. 1994. Effects of lovastatin therapy on plasminogen activator inhibitor-1 antigen levels. *American journal of cardiology*, 74: 735-737.

- JACOBS, H., VAN DE WERF, F., LESAFFRE, E., DE GEEST, H. & COLLEN, D. 1992. A randomized placebo controlled trial on the effects of simvastatin, a HMG-CoA reductase inhibitor, on blood lipids and fibrinolytic parameters. *Acta clinica Belgica*, 47: 82-89.
- JAY, R.H., RAMPLING, M.W. & BETTERIDGE, D.J. 1990. Abnormalities of blood rheology in familial hypercholesterolaemia: effects of treatment. *Atherosclerosis*, 85: 249-256.
- JEENAH, M., SEPTEMBER, W., GRAADT VAN ROGGEN, F., DE VILLIERS, W., SEFTEL, H. & MARAIS, D. 1993. Influence of specific mutations at the LDL-receptor gene locus on the response to simvastatin therapy in Afrikaner patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 98: 51-58.
- JERLING, J.C. 1992. Meganismes waardeur sommige plasminogeenaktiveerders en -inhibeerders plasmafibrinogeen en die risiko vir hartvatsiektes beïnvloed. Potchefstroom: PU vir CHO. (Verhandeling - M.Sc.) 84p.
- JERLING, J.C., VORSTER, H.H., OOSTHUIZEN, W., SILVIS, N. & VERMAAK, W.J.H. 1994. Differences in plasminogen activator inhibitor 1 activity between blacks and whites may be diet related. *Haemostasis*, 24: 364-368.
- JERLING, J.C., VORSTER, H.H., OOSTHUIZEN, W. & VERMAAK, W.J.H. 1997. Effect of simvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, on the haemostatic balance of familial hypercholesterolaemic subjects. *Fibrinolysis and proteolysis*, 11: 91-96.
- JESPERSEN, J. 1988. Pathophysiology and clinical aspects of fibrinolysis and inhibition of coagulation. *Danish medical bulletin*, 35: 1-33.
- JOHANNESSON, M., JÖNSSON, B., KJEKSHUS, J., OLSSON, A.G., PEDERSEN, T.R. & WEDEL, H. 1997. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. *New England journal of medicine*, 336: 332-336.

- JUHAN-VAGUE, I. & ALESSI, M.C. 1996. Fibrinolysis and risk of coronary artery disease. *Fibrinolysis*, 10: 127-136.
- 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: 1183-1186.
- KARIO, K. & MATSUO, T. 1994. High factor-VII activity in the elderly is related to vascular disease through activation of the coagulation system. *Journal of cardiovascular risk*, 1: 165-171.
- KARIO, K., MATSUO, T. & NAKAO, K. 1991. Factor VII hyperactivity in the elderly. *Thrombosis and haemostasis*, 65: 25-27.
- KARIO, K., MATSUO, T., KODAMA, K., MATSUO, M., YAMAMOTO, K. & KOBAYASHI, H. 1992. Imbalance between thrombin and plasmin activity in disseminated intravascular coagulation. Assessment by the thrombin-antithrombin-III complex/plasmin-alpha-2-antiplasmin complex ratio. *Haemostasis*, 22: 179-186.
- KIENAST, J., THOMPSON, S.G., RASKINO, C., PELZER, H., FECHTRUP, C., OSTERMANN, H. & VAN DE LOO, J. 1993. Prothrombin activation fragment 1+2 and thrombin antithrombin III complexes in patients with angina pectoris: relation to the presence and severity of coronary atherosclerosis. *Thrombosis and haemostasis*, 70: 550-553.
- KLUFT, C. 1994. Consecutive synthesis of tissue-type plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1): conditions and therapeutic targets. *Fibrinolysis*, 8 (suppl 2): 1-7.
- KLUFT, C. & VERHEIJEN, J.H. 1990. Leiden Fibrinolysis Working Party: blood collection and handling procedures for assessment of tissue-type plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). *Fibrinolysis*, 4 (suppl 2): 155-161.

- KOENIG, W. 1992. Establishing causality: the case of fibrinogen. (In Ernst, E., Koenig, W., Lowe, G.D.O. & Meade, T.W. eds. Fibrinogen: a "new" cardiovascular risk factor. Wien: Blackwell - MZV. p. 96-100.)
- KOENIG, W., HEHR, R., DITSCHUNEIT, H.H., KUHN, K., ERNST, E., ROSENTHAL, J. & HOMBACH, V. 1992. Lovastatin alters blood rheology in primary hyperlipoproteinemia: dependence on lipoprotein(a)? *Journal of clinical pharmacology*, 32: 539-545.
- KOPPENSTEINER, R., MINAR, E. & EHRINGER, H. 1990. Effect of lovastatin on hemorheology in type II hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis*, 83: 53-58.
- KORSAN-BENGSTEN, K., WILHELMSSEN, L. & TIBBLIN, G. 1972. Blood coagulation and fibrinolysis in a random sample of 788 men 54 years old. II. Relations of the variables to "risk factors" for myocardial infarction. *Thrombosis diathesis et haemorrhagica*, 28: 99-108.
- KOSTER, T., BLANN, A.D., BRIËT, E., VANDENBROUCKE, J.P. & ROSENDAAL, F.R. 1995. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet*, 345: 152-155.
- KOSTER, T., ROSENDAAL, F.R., REITSMA, P.H., VAN DER VELDEN, P.A., BRIËT, E. & VANDENBROUCKE, J.P. 1994. Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms - the Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thrombosis and haemostasis*, 71: 719-722.
- 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. *Annals of human genetics*, 55: 115-121.
- LACOSTE, L., LAM, J.Y.T., HUNG, J., LETCHACOVSKI, G., SOLYMOSS, C.B. & WATERS, D. 1995. Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation*, 92: 3172-3177.

- LECLERQ, V. & HARVENGT, C. 1989. Simvastatin (MK 733) in heterozygous familial hypercholesterolemia: a two-year trial. *International journal of clinical pharmacology, therapy and toxicology*, 27: 76-81.
- LEE, A.J., FOWKES, F.G., LOWE, G.D.O. & RUMLEY, A. 1995. Fibrin D-dimer, haemostatic factors and peripheral arterial disease. *Thrombosis and haemostasis*, 74: 828-832.
- LEE, A.J., FOWKES, F.G., LOWE, G.D.O. & RUMLEY, A. 1996. Haemostatic factors, atherosclerosis and risk of abdominal aortic aneurysm. *Blood coagulation and fibrinolysis*, 7: 695-701.
- 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: 913-919.
- LEVI, M., DE BOER, J.P., ROEM, D., WOUTER TEN CATE, J. & HACK, C.E. 1992. Plasminogen activation *in vivo* upon intravenous infusion of DDAVP. Quantitative assessment of plasmin- α_2 -antiplasmin complex with a novel monoclonal antibody based radioimmunoassay. *Thrombosis and haemostasis*, 67: 111-116.
- LOTTENBERG, R. & KITCHENS, C.S. 1987. Physiology of hemostasis and its relationship to cardiovascular disease. *Cardiovascular clinics*, 18: 3-12.
- MACKIE, I.J. & BULL, H.A. 1989. Normal haemostasis and its regulation. *Blood reviews*, 3: 237-250.
- MAGOT, T., MALMENDIER, C.L., OUGUERRAM, K., LONTIE, J.F. & LUTTON, C. 1991. *In vivo* effect of simvastatin on lipoprotein cholesteryl ester metabolism in normocholesterolemic volunteers. *Clinica chimica acta*, 196: 59-68.
- MAYER, J., ELLER, T., BRAUER, P., SOLLEDER, E.M., SCHÄFER, R.M., KELLER, F. & KOCHSIEK, K. 1992. Effects of long-term treatment with lovastatin on the clotting system and blood platelets. *Annals of hematology*, 64: 196-201.

MCDOWELL, I.F., SMYE, M., TRINICK, T., SHORTT, J.A., ARCHIBALD, M.P., TRIMBLE, E.R. & NICHOLLS, D.P. 1991. Simvastatin in severe hypercholesterolaemia: a placebo controlled trial. *British journal of clinical pharmacology*, 31: 340-343.

MEADE, T.W., BROZOVIC, M., CHAKRABARTI, R.R., HAINES, A.P., IMESON, J.D., MELLOWS, S., MILLER, G.J., NORTH, W.R.S., STIRLING, Y. & THOMSON, S.G. 1986. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet*, 2: 533-537.

MEADE, T.W., CHAKRABARTI, R.R., HAINES, A.P., NORTH, W.R.S. & STIRLING, Y. 1979. Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations. *British medical journal*, 1: 153-156.

MEADE, T.W., CHAKRABARTI, R.R., HAINES, A.P., NORTH, W.R.S., STIRLING, Y., THOMPSON, S.G. & BROZOVIC, M. 1980. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet*, 1: 1050-1054.

MEADE, T.W., COOPER, J., MILLER, G.J., HOWARTH, D.J. & STIRLING, Y. 1991. Antithrombin III and arterial disease. *Lancet*, 338: 850-851.

MEADE, T.W., COOPER, J.A., CHAKRABARTI, R., MILLER, G.J., STIRLING, Y. & HOWARTH, D.J. 1996. Fibrinolytic activity and clotting factors in ischaemic heart disease in women. *British medical journal*, 312: 1581.

MEADE, T.W., COOPER, J.A., STIRLING, Y., HOWARTH, D.J., RUDDOCK, V. & MILLER, G.J. 1994. Factor VIII, ABO blood group and the incidence of ischaemic heart disease. *British journal of haematology*, 88: 601-607.

MEADE, T.W., RUDDOCK, V., STIRLING, Y., CHAKRABARTI, R. & MILLER, G.J. 1993. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet*, 342: 1076-1079.

MEHRABIAN, M., PETER, J.B., BARNARD, R.J. & LUSIS, A.J. 1990. Dietary regulation of fibrinolytic factors. *Atherosclerosis*, 84: 25-32.

MEIJER, P., KAMERLING, S.W.A., VAN DE HAM, F.J., KRET, R., KLUFT, C., KRAUS, J. & WAGNER, C. 1994. Baseline levels of α_2 -antiplasmin-plasmin complex in human plasma. *Fibrinolysis*, 8 (suppl 2): 124-125.

MEILAHN, E.N., KULLER, L.H., MATTHEWS, K.A. & KISS, J.E. 1992. Hemostatic factors according to menopausal status and use of hormone replacement therapy. *Annals of epidemiology*, 2: 445-455.

MENNEN, L.I., WITTEMAN, J.C.M., DEN BREEIJEN, J.H., SCHOUTEN, E.G., DE JONG, P.T.V.M., HOFMAN, A. & GROBBEE, D.E. 1997. The association of dietary fat and fiber with coagulation factor VII in the elderly: the Rotterdam study. *American journal of clinical nutrition*, 65: 732-736.

MEYER, B.J. 1988. Verwysingslimiete soos tans meestal in gebruik is in die Departement Chemiese Patologie, Universiteit Pretoria - Bylae viii. (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., reds. Die fisiologiese basis van geneeskunde. 4de uitg. Pretoria : HAUM. p. viii-xiv.)

MILLER, G.J., BAUER, K.A., BARZEGAR, S., COOPER, J.A. & ROSENBERG, R.D. 1996. Increased activation of the haemostatic system in men at high risk of fatal coronary heart disease. *Thrombosis and haemostasis*, 75: 767-771.

MITROPOULOS, K.A., ARMITAGE, J.M., COLLINS, R., MEADE, T.W., REEVES, B.E.A., WALLENDZUS, K.R., WILSON, S.S., LAWSON, A. & PETO, R. FOR THE OXFORD CHOLESTEROL STUDY GROUP. 1997. Randomized placebo-controlled study of the effects of simvastatin on haemostatic variables, lipoproteins and free fatty acids. *European heart journal*, 18: 235-241.

MOL, M.J.T.M., ERKELENS, D.W., GEVERS LEUVEN, J.A., SCHOUTEN, J.A. & STALENHOF A.F.H. 1986. Effects of synvinolin (MK-733) on plasma lipids in familial hypercholesterolaemia. *Lancet*, i: 936-939.

- MURRAY, C.J.L. & LOPEZ, A.D. 1996. Alternative visions of the future: projecting mortality and disability, 1990-2020. (In Murray, C.J.L. & Lopez, A.D. eds. The global burden of disease. s.l.: Harvard School of Public Health on behalf of WHO and the World Bank. p. 325-395.)
- MUSIAL, J., PAJAK, A., UNDAS, A., KAWALEC, E., TOPOR-MADRY, R., PAZUCHA, T., GRZYWACZ, M. & SZCZEKLIK, A. 1997. Thrombin generation markers and coronary heart disease risk factors in a Polish population sample. *Thrombosis and haemostasis*, 77: 697-700.
- NAIR, C.H. 1996. Mondelinge mededeling aan outeur. Canberra, Australië.
- NIEUWENHUIZEN, W. 1997. A reference material for harmonisation of D-dimer assays. *Thrombosis and haemostasis*, 77: 1031-1033.
- NOWAK, T.J. & HANDFORD, A.G. 1994. Essentials of pathophysiology. Dubuque: WCB Publishers. 666p.
- O'DRISCOLL, G., GREEN, D. & TAYLOR, R.R. 1997. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation*, 95: 1126-1131.
- OKAJIMA, K., KOHNO, I., SOE, G., OKABE, H., TAKATSUKI, K. & BINDER, B.R. 1994. Direct evidence for systemic fibrinogenolysis in patients with acquired alpha 2-plasmin inhibitor deficiency. *American journal of hematology*, 45: 16-24.
- OLOFSSON, B.O., DAHLEN, G. & NILSSON, T.K. 1989. Evidence for increased levels of plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator in plasma of patients with angiographically verified coronary artery disease. *European heart journal*, 10: 77-82.
- OOSTHUIZEN, W., VORSTER, H.H., JERLING, J.C., BARNARD, H.C., SMUTS, C.M., SILVIS, N., KRUGER, A. & VENTER, C.S. 1994. Both fish oil and olive oil lowered plasma fibrinogen in women with high baseline fibrinogen levels. *Thrombosis and haemostasis*, 72: 557-562.

- PALARETI, G., MACCAFERRI, M., POGGI, M., LEGNANI, C., CHIRIVI, L., FRASCARO, M. & COCCHERI, S. 1992. Fibrinogen measurement in various clinical conditions: a comparison of five different methods. (In Ernst, E., Koenig, W., Lowe, G.D.O. & Meade, T.W. eds. Fibrinogen: a "new" cardiovascular risk factor. Wien: Blackwell - MZV. p. 64-67.)
- PARAMO, J.A., COLUCCI, M., COLLEN, D. & VAN DER WERF, F. 1985. Plasminogen activator inhibitor in the blood of patients with coronary artery disease. *British medical journal*, 291: 575-576.
- PAZZUCCONI, F., DORIGOTTI, F., GIANFRANCESCHI, G., CAMPAGNOLI, G., SIRTORI, M., FRANCESCHINI, G. & SIRTORI, C.R. 1995. Therapy with HMG CoA reductase inhibitors: characteristics of long-term permanence of hypocholesterolemic activity. *Atherosclerosis*, 117: 189-198.
- PESTANA, J.A.X., STEYN, K., LEIMAN, A. & HARTZENBERG, G.M. 1996. The direct and indirect costs of cardiovascular disease in South Africa in 1991. *South African medical journal*, 86: 679-684.
- PIRICH, C., SINZINGER, H., KUDLACEK, P. AND THE MEMBERS OF THE BLAU-STUDY-GROUP. 1992. Bezafibrate - Lovastatin Austria-Study. (In Ernst, E., Koenig, W., Lowe, G.D.O. & Meade, T.W. eds. Fibrinogen: a "new" cardiovascular risk factor. Wien: Blackwell - MZV. p. 375-379.)
- PRISCO, D. 1990. Markers of increased thrombin generation. *Research in clinic and laboratory*, 20: 217-225.
- QIZILBASH, N., JONES, L., WARLOW, C. & MANN, J. 1991. Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *British medical journal*, 303: 605-609.
- RÅNBY, M., ERIKSSON, E., TENGBORN, L., JONSSON-BERG, A-K. & RISBERG, B. 1990. Fibrinolytic activity in blood characterized by well-defined biochemical parameters; pro-urokinase is released upon venous occlusion. *Applied cardiovascular biology*, 1: 1209-1230.

RAPHAEL, S.S., HYDE, T.A., MELLOR, L.D., SPENCER, F., INWOOD, M.J., THOMSON, S. & BRYANT, N.J. 1983. Lynch's medical laboratory technology. Philadelphia: WB Saunders. 845p.

RAZAVIAN, S.M., ATGER, V., AMAR, J., CABBILLAU, M., DEL-PINO, M., SIMON, A.C., MOATTI, N., LEVENSON, J. & PCV-METRA GROUP. 1992. Influence of fibrinogen and HDL-cholesterol on erythrocyte aggregation in hypercholesterolemic subjects. (*In Ernst, E., Koenig, W., Lowe, G.D.O. & Meade, T.W. eds. Fibrinogen: a "new" cardiovascular risk factor. Wien: Blackwell - MZV. p. 273-277.*)

RICHTER, W.O., JACOB, G.B.G., SÖNNICHSEN, A. & SCHWANDT, P. 1992. Fibrinogen and serum lipoproteins. (*In Ernst, E., Koenig, W., Lowe, G.D.O. & Meade, T.W. eds. Fibrinogen: a "new" cardiovascular risk factor. Wien: Blackwell - MZV. p. 267-272.*)

RIDKER, P.M., HENNEKENS, C.H., STAMPFER, M.J., MANSON, J.E. & VAUGHAN, D.E. 1994. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet*, 343: 940-943.

RÖBL, M., HAFTER, R., SCHRÖCK, R., BABIC, R. & GRAEFF, H. 1986. Clinical relevance of d-dimer concentrations in patients with ovarian cancer (*In Müller-Berghaus, G. ed. Fibrinogen and its derivatives. London: Elsevier. p.291-296.*)

ROSSIGNOL, B., ROSSIGNOL, D., & PETITCLERC, C. 1984. Improvement of creatinine measurement on RA-1000. *Clinical biochemistry*, 17: 203-204.

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.

SAHA, N., HENG, C.K., MOZOOMDAR, B.P., REUBEN, E.M., SOH, H.T., LOW, P.S., TAY, J.S., LIU, Y. & HONG, S. 1995. Racial variation of factor VII activity and antigen levels and their correlates in healthy Chinese and Indians at low and high risk for coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 117: 33-42.

SALOMAA, V., MIETTINEN, H., KUULASMAA, K., NIEMELÄ, M., KETONEN, M., VUORENMAA, T., LEHTO, S., PALOMÄKI, P., MÄHÖNEN, M., IMMONEN-RÄIHÄ, P., ARSTILA, M., KAARSALO, E., MUSTANIEMI, H., TORPPA, J., TUOMILEHTO, J., PUSKA, P. & PYÖRÄLÄ, K. 1996. Decline of coronary heart disease mortality during 1983 to 1992: roles of incidence, recurrence, and case-fatality. The FINMONICA MI Register Study. *Circulation*, 94: 3130-3137.

SALOMAA, V., RASI, V., PEKKANEN, J., VAHTERA, E., JAUHAINEN, M., VARTIAINEN, E., MYLLYLÄ, G. & EHNHOLM, C. 1994. Haemostatic factors and prevalent coronary heart disease; the FINRISK Haemostasis Study. *European heart journal*, 15: 1293-1299.

SANDSET, P.M., LUND, H., NORSETH, J., ABILDGAARD, U. & OSE, L. 1991. Treatment with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors in hypercholesterolemia induces changes in the components of the extrinsic coagulation system. *Arteriosclerosis and thrombosis*, 11: 138-145.

SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP. 1994. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 344: 1383-1389.

SCARABIN, P.Y., VISSAC, A.M., KIRZIN, J.M., BOURGEAT, P., AMIRAL, J., AGHER, R. & GUIZE, L. 1996. Population correlates of coagulation factor VII. Importance of age, sex, and menopausal status as determinants of activated factor VII. *Arteriosclerosis thrombosis and vascular biology*, 16: 1170-1176.

SCHLEEF, R.R. & LOSKUTOFF, D.J. 1988. Fibrinolytic system of vascular endothelial cells. Role of plasminogen activator inhibitor. *Haemostasis*, 18: 328-341.

SCHULTE, H. & ASSMANN, G. 1993. Primary prevention of coronary heart disease in the Federal Republic of Germany: cost-effectiveness analysis. (In Assmann, G. ed. Lipid metabolism disorders and coronary heart disease. Primary prevention, diagnosis, and therapy guidelines for general practice. Munich: MMV Medizin Verlag. p. 225-238.)

- SCOTT, W.G., WHITE, H.D. & SCOTT, H.M. 1993. Cost of coronary heart disease in New Zealand. *New Zealand journal of medicine*, 106: 347-349.
- SEFTEL, H.C., RAAL, F.J. & JOFFE, B.I. 1995. Dyslipidaemia in South Africa. (In Fourie, J. & Steyn, K. eds. *Chronic diseases of lifestyle in South Africa*. Tygerberg: Medical Research Council Technical Report. p. 61-71.)
- SHEPHERD, J., COBBE, S.M., FORD, I., ISLES, C.G., LORIMER, A.R., MACFARLANE, P.W., MCKILLOP, J.H. & PACKARD, C.J. FOR THE WEST OF SCOTLAND CORONARY PREVENTION STUDY GROUP. 1995. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *New England journal of medicine*, 333: 1301-1307.
- SIEGERT, G., BERGMANN, S. & JAROSS, W. 1994. Relationship of plasminogen activator inhibitor activity and tissue-type plasminogen activator concentration with age, sex, risk factors for coronary heart disease and life style. *Fibrinolysis*, 8 (suppl 2): 34-36.
- SLEIN, M.W., CORI, G.T. & CORI, C.F. 1950. A comparative study of hexokinase of yeast and animal tissues. *Journal of biological chemistry*, 186: 763-780.
- SMART, A.J. & WALTERS, L. 1994. Pharmaco-economic assessment of the HMG-CoA reductase inhibitors. *South African medical journal*, 84: 834-837.
- SMITH, E.B. 1993. Fibrinogen and atherosclerosis. *Wiener klinische Wochenschrift*, 105: 417-424.
- SOSEF, M.N., BOSCH, J.G., VAN OOSTAYEN, J., VISSER, T., REIBER, J.H. & ROSENDAAL, F.R. 1994. Relation of plasma coagulation factor VII and fibrinogen to carotid artery intima-media thickness. *Thrombosis and haemostasis*, 72: 250-254.
- SPEISER, W., SPEISER, P., MINAR, E., KORNINGER, C., NIESSNER, H., HUBER, K., SCHERNTHANER, G., EHRINGER, H. & LECHNER, K. 1990. Activation of coagulation and fibrinolysis in patients with arteriosclerosis: relation to localization of vessel disease and risk factors. *Thrombosis research*, 59: 77-88.

- STEGNAR, M. & PENTEK, M. 1992. Age-related changes in the basal level of tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1. *Fibrinolysis*, 6 (suppl 3): 55-57.
- STEGNAR, M. & PENTEK, M. 1993. Fibrinolytic response to venous occlusion in healthy subjects: relationship to age, gender, body weight, blood lipids and insulin. *Thrombosis research*, 69: 81-92.
- STEIN, D., HEINS, M., SCHOEBEL, F.C., PELS, K., JAX, T.W., STIEGLER, H., REINAUER, H., STRAUER, B.E. & LESCHKE, M. 1997. Activation of the fibrinolytic system in patients with coronary artery disease and hyperfibrinogenemia. *Thrombosis and haemostasis*, 77: 970-974.
- STERN, D.M., KAISER, E. & NAWROTH, P.P. 1988. Regulation of the coagulation system by vascular endothelial cells. *Haemostasis*, 18: 202-214.
- STEYN, K., JOOSTE, P.L., BOURNE, L., FOURIE, J., BADENHORST, C.J., BOURNE, D.E., LANGENHOVEN, M.L., LOMBARD, C.J., TRUTER, H., KATZENELLENBOGEN, J., MARAIS, M. & OELOFSE, A. 1991. Risk factors for coronary heart disease in the black population of the Cape Peninsula. The BRISK study. *South African medical journal*, 79: 480-485.
- STONE, M.C. & THORP, J.M. 1985. Plasma fibrinogen - a major coronary risk factor. *Journal of the Royal College of General Practitioners*, 35: 565-569.
- SUNDELL, I.B. & RÅNBY, M. 1993. Oat husk fiber decreases plasminogen activator inhibitor 1 activity. *Haemostasis*, 23: 45-50.
- SUZUKI, T., YAMAUCHI, K., MATSUSHITA, T., FURUMICHI, T., FURUI, H., TSUZUKI, J. & SAITO, H. 1991. Elevation of factor VII activity and mass in coronary artery disease of varying severity. *Clinical cardiology*, 14: 731-736.
- SYTKOWSKI, P.A., D'AGOSTINO, R.B., BELANGER, A. & KANNEL, W.B. 1996. Sex and time trends in cardiovascular disease incidence and mortality: the Framingham Heart Study, 1950-1989. *American journal of epidemiology*, 143: 338-350.

- SZASZ, G., GRUBER, W. & BERNT, E. 1976. Creatine kinase in serum: determination of optimum reaction conditions. *Clinical chemistry*, 22: 650-656.
- TAKADA, A., TAKADA, Y. & URANO, T. 1994. The physiological aspects of fibrinolysis. *Thrombosis research*, 76: 1-31.
- TAKAHASHI, H., TATEWAKI, W., WADA, K., HANANO, M. & SHIBATA, A. 1990. Thrombin vs plasmin generation in disseminated intravascular coagulation associated with various underlying disorders. *American journal of hematology*, 33: 90-95.
- TANAKA, M. & SUZUKI, A. 1994. Hemostatic abnormalities in acute myocardial infarction as detected by specific blood markers. *Thrombosis research*, 76: 289-298.
- THOMPSON, S.G., KIENAST, M.A.J., PYKE, S.D.M., HAVERKATE, F. & VAN DE LOO, J.C.W. FOR THE EUROPEAN CONCERTED ACTION ON THROMBOSIS AND DISABILITIES ANGINA PECTORIS STUDY GROUP. 1995. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *New England journal of medicine*, 332: 635-641.
- TRACY, R.P., BOVILL, E.G., YANEZ, D., PSATY, B.M., FRIED, L.P., HEISS, G., LEE, M., POLAK, J.F. & SAVAGE, P.J. 1995. Fibrinogen and factor VIII, but not factor VII, are associated with measures of subclinical cardiovascular disease in the elderly. Results from The Cardiovascular Health Study. *Arteriosclerosis thrombosis and vascular biology*, 15: 1269-1279.
- TSUDA, Y., SATOH, K., KITADAI, M., TAKAHASHI, T., IZUMI, Y. & HOSOMI, N. 1996. Effects of pravastatin sodium and simvastatin on plasma fibrinogen level and blood rheology in type II hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis*, 122: 225-233.
- TSUDA, Y., SATOH, K., TAKAHASHI, T., KITADAI, M., ICHIHARA, S., AYADA, Y., HOSOMI, N., KAWANISHI, K., SADA, Y. & YAMAMOTO, M. 1993. Effect of medication with pravastatin sodium on hemorheological parameters in patients with hyperlipoproteinemia. *International angiology*, 12: 360-364.

- VÄISÄNEN, S., RANKINEN, T., PENTTILÄ, I. & RAURAMAA, R. 1995. Factor VII coagulant activity in relation to serum lipoproteins and dietary fat in middle-aged men. *Thrombosis and haemostasis*, 73: 435-438.
- VENTER, C.S., VORSTER, H.H., SILVIS, N., KRUGER, A., MIA, F. & SEFTEL, H.C. 1992. Determinants of plasma fibrinogen levels in South African communities. (In Ernst, E., Koenig, W., Lowe, G.D.O. & Meade, T.W. eds. *Fibrinogen: a "new" cardiovascular risk factor*. Wien: Blackwell - MZV. p.166-171.)
- VERMAAK, W.J.H., KOTZE, J.P., VAN DER MERWE, A.M., BECKER, P.J., UBBINK, J.B., BARNARD, H.C., ROUX, F.G., SCHOEMAN, J.J. & STRYDOM, G.L. 1991. Epidemiological reference ranges for low-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B for identification of increased risk of ischaemic heart disease. *South African medical journal*, 79: 367-371.
- VERSTRAETE, M. 1991. Biology and chemistry of thrombosis. (In Haber, E. & Braunwald, E. eds. *Thrombolysis. Basic contributions and clinical progress*. St Louis: Mosby-Year Book. p.3-16.)
- VON CLAUSS, A. 1957. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur bestimmung des Fibrinogens. *Acta haematologica*, 17: 237-246.
- VORSTER, H.H., VENTER, C.S., JERLING, J.C., OOSTHUIZEN, W., KRUGER, H.S., VELDMAN, F.J. & VERMAAK, W.J.H. 1994. Changes in plasma fibrinogen during six months of successful hypolipidaemic treatments. (In *Multiple risk factors in cardiovascular disease: referaat gelewer by die derde internasionale simposium van die Giovanni Lorenzini Medical Foundation gehou tussen 6 en 9 Julie 1994 te Florence, Italië*. Florence. p 35.)
- WADA, H., MORI, Y., KANEKO, T., WAKITA, Y., MINAMIKAWA, K., OHIWA, M., TAMAKI, S., YOKOYAMA, N., KOBAYASHI, T. & DEGUCHI, K. 1992. Hypercoagulable state in patients with hypercholesterolemia: effects of pravastatin. *Clinical therapeutics*, 14: 829-834.

- WADA, H., MORI, Y., KANEKO, T., WAKITA, Y., NAKASE, T., MINAMIKAWA, K., OHIWA, M., TAMAKI, S., TANIGAWA, M., KAGEYAMA, S., DEGUCHI, K., NAKANO, T., SHIRAKAWA, S. & SUZUKI, K. 1993. Elevated plasma levels of vascular endothelial cell markers in patients with hypercholesterolemia. *American journal of hematology*, 44: 112-116.
- WALKER, A.R.P., ADAM, A. & KÜSTNER, H.G.V. 1993. Changes in total death rate and in ischaemic heart disease death rate in interethnic South African populations, 1978-1989. *South African medical journal*, 83: 602-605.
- WILHELMSSEN, L., SVÄRSUDD, K., KORSAN-BENGSTEN, K., LARSSON, B., WELIN, L. & TIBBLIN, G. 1984. Fibrinogen as risk factor for stroke and myocardial infarction. *New England journal of medicine*, 311: 501-505.
- WIMAN, B., CHMIELEWSKA, J. & RÅNBY, M. 1984. Inactivation of tissue plasminogen activator in plasma: demonstration of a complex with a new rapid inhibitor. *Journal of biological chemistry*, 259: 3644-3647.
- WOODHOUSE, P.R., KHAW, K.T., PLUMMER, M., FOLEY, A. & MEADE, T.W. 1994. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet*, 343: 435-439.
- YARNELL, J.W., BAKER, I.A., SWEETNAM, P.M., BAINTON, D., O'BREIN, J.R., WHITEHEAD, P.J. & ELWOOD, P.C. 1991. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischaemic heart disease. *Circulation*, 83: 836-844.