



Potchefstroomse Universiteit
vir Christelike Hoër Onderwys

**DIE EFFEK VAN BESAFIBRAAT
EN 'N OPLOSBAAR NIE-
STYSELPOLISAKKARIEDSUPPLEMENT
OP RISIKOFAKTORE VAN KORONÊRE
HARTVATSIEKTE IN PRIMATE**

**Christina Johanna Nel
B.Sc., B.Sc.Honn.**

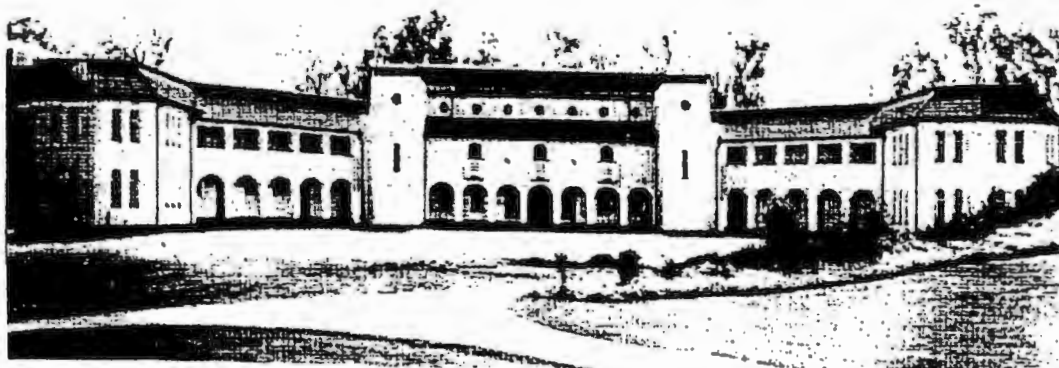
**Verhandeling ingehandig ter gedeeltelike voldoening aan
die vereistes vir die graad M.Sc. in Voeding**

aan die

**POTCHEFSTROOMSE UNIVERSITEIT
VIR CHRISTELIKE HOËR ONDERWYS**

**Studieleier: Prof. CS Venter
Hulpleier: Mnr. CM Smuts**

POTCHEFSTROOM, November 1994



Aan my ma

ABSTRACT

THE EFFECT OF BEZAFIBRATE AND A SOLUBLE NON-STARCH POLYSACCHARIDE SUPPLEMENT ON RISK FACTORS OF CORONARY HEART DISEASE IN PRIMATES

Coronary heart disease (CHD) accounts for most deaths in South Africa (Central Statistical Services). Elevated total serum cholesterol (TC), hypertension and cigarette smoking are traditional well-known risk factors. Low levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), raised levels of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and lipoprotein (a) [Lp(a)], and more recently, elevated plasma fibrinogen have been identified as major risk factors for CHD in prospective, epidemiological surveys. Dyslipoproteinemia is often associated with glucose intolerance, hyperinsulinemia, obesity, hyperfibrinogenemia and increased plasminogen activator inhibitor-1-activity (PAI-1). This cluster of risk factors, when occurring together, is thought to be a coronary risk syndrome referred to as syndrome X or insulin-resistance syndrome (Kaplan, 1989).

In human and in animal models, dietary supplements of soluble non-starch polysaccharides (NSP) have significant hypocholesterolemic effects. The supplementation also improves glucose tolerance and lower plasma fibrinogen levels. A number of possible mechanisms for the lowering of risk of CHD has been proposed, but consensus has not been reached.

Treatment with hypolipidemic drugs is frequently prescribed to patients who do not respond adequately to dietary recommendations. Among such drugs, fibrates have been widely used for many years. Bezafibrate (BF), one of the newer derivatives of clofibrate, is a well-tolerated drug with potent hypolipidemic properties as well as the ability to lower raised plasma fibrinogen. The mechanisms of action of BF on risk factors for CHD remains unclear.

Because experimental examination of CHD in humans is confined by practical and ethical considerations, increasing numbers of investigators choose the nonhuman primate model due to similarities in lipid and lipoprotein metabolism. In the present study an obese, hypercholesterolemic model was developed and the effects of the soluble NSP, konjac-glucomannan (KGM) and BF on risk factors of CHD were investigated. Ten male baboons (*Papio ursinus*) were fed a "Western" diet for 8 weeks supplemented with 15.6g KGM/day, and 10 male baboons the same diet with 4.2mg BF/day. Anthropometric measurements and

biochemical variables were taken four times during the study period and liver samples at the end of the experiment.

The results of the study showed that:

- an obese, hypercholesterolemic baboon model at risk for CHD was successfully developed.
- BF significantly decreased TC and apolipoprotein A. It also lowered LDL-C, apolipoprotein B, Lp(a), fibrinogen and fasting glucose and insulin concentrations. A significant increase in triglycerides (TG) and % HDL-C of TC was found. The higher albumin levels and albumin-fibrinogen ratio after BF therapy showed a reduced risk to develop blood clots. An increase was found in PAI-1. This should be investigated further since raised PAI-1 is a CHD-risk.
- Supplementation of a Westernised diet with KGM lowered TC, Lp(a), serum free fatty acids and PAI-1 significantly. A reduction was also found in LDL-C, Apo B, insulin sensitivity and fibrinogen. No change in TG and fasting glucose levels was observed.
- Liver lipids and fatty acids were measured at the end of the study. Liver lipids and poly-unsaturated fatty acids tended to be lower in the BF-group than in the KGM-group, indicating a different mechanism of action from that of KGM.

The conclusion was reached that both interventions had beneficial effects on the CHD risk profile in the baboon model, whilst KGM had more pronounced effects. It seems as if the effects of BF were mediated through the liver. It is recommended that subjects at risk for developing CHD and patients with confirmed CHD (with the exception of familial hypercholesterolemia), should increase their intake of fermentable dietary fibre before medication is considered. No side effects were observed in the baboons fed KGM-supplements. On the contrary, their increase in body weight and daily energy intake from the diet were somewhat higher than the BF-group. The coronary risk profile of the KGM-group improved substantially. Reference values for baboons were gathered for various biochemical variables and anthropometric measurements. These normal ranges may be valuable for similar investigations in the future.

VOORWOORD

Bewus van die behoefte aan navorsing en behandeling van een van die grootste oorsake van dood in Suid-Afrika, naamlik koronêre hartvatsiekte, is die Lipiedkliniek in die Departement Voeding aan die PU vir CHO in 1993 onder die bekwame leiding van Prof. Esté Vorster gestig. Hier word hiperlipidemiese pasiënte deur mediese personeel, laboratoriumtegnici en dieetkundiges behandel. Aangesien daar groot leemtes op die gebied van suksesvolle behandeling van koronêre hartvatsiekte is, vind voortdurende navorsing steeds hier plaas. Komplementêrend tot hierdie navorsing in die Lipiedkliniek, is die onderhawige studie uitgevoer. Nie net alleen wil ek my gelukwense met hierdie suksesvolle en noodsaaklike projek in die Lipiedkliniek uitspreek nie, maar ook my innige dank betuig vir die persoonlike verryking deur my betrokkenheid by hierdie navorsing.

In besonder dankie aan:

- Prof. Christine Venter vir haar onbaatsugtige en vriendelike leiding, raadgewing en entoesiastiese aanmoediging tydens die uitvoer van die projek, asook die ervarings waarin ek kon deel. Dit word opreg waardeer.
- Prof. Esté Vorster vir haar voortdurende belangstelling, bereidwillige hulp en waardevolle advies tydens die uitvoer van glukosetoleransietoetse in die Proefdiersentrum, asook die skryf van die verhandeling.
- Dr. Hans de Ridder en die nagraadse studente van die Departement Menslike Bewegingskunde vir die neem van antropometriese bepalinge.
- Proefdiersentrum personeel vir die hulp en geduld met die versorging van die proefdiere en trek van bloedmonsters.
- Mnr. Marius Smuts, vir sy insette en hulp, ook tydens die analise van die lewermonsters.
- Personeel van die Mediese Navorsingsraad in Kaapstad vir hulp met die analisering van die lewermonsters.
- Derrick Veldman vir die statistiese verwerkings.
- Johann Jerling, Welma Oosthuizen, Derrick Veldman en Hanri Kellerman vir die neem en analisering van die bloedmonsters, asook vir die gedeeltelike proeflees van die bibliografie.
- Suster Chrissie Lessing vir die versorging van die bloedmonsters en versending na Pretoria.
- Laboratoriumtegnici van die Departement Chemiese Patologie aan die Universiteit van Pretoria vir die lipogrambepalings.
- Johann Jerling vir die deeglike proeflees van die verhandeling.

- Dr. Nelly Silvis, Johann Jerling en Welma Oosthuizen vir die nasien van die Bibliografie.
- Mede-studente en personeel van die Departement Voeding en Gesinsekologie vir hulp tydens die voedselvoorbereiding.
- Stigting vir Navorsingsontwikkeling en Mediese Navorsingsraad vir finansiële steun.
- Boehringer Mannheim vir die verskaffing van die medikamente.
- Mnr. Piet Venter van Birchacres Apteek, Kempton Park, vir die verskaffing van die konjak-glukomannan.
- Alle personeel van die Departement Voeding en Gesinsekologie wat deurgaans belangstelling getoon het.
- Al my vriende vir hulle opregte ondersteuning en motivering.
- Prof. de Bruyn van Departement Afrikaans en Nederlands vir die taalversorging van die verhandeling.
- Statistiese Konsultasiediens (PU vir CHO) vir hulp met die statistiese ontleding van die resultate.
- Personeel van die Ferdinand Postma-Biblioteek, veral die Interbiblioteekafdeling, vir hulle bekwame hulp en betroubare diens.
- Personeel van die Grafiese Ateljee (PU vir CHO) vir hulle vriendelike hulp met die figure in die verhandeling.

My moeder wat my met liefde ondersteun en gemotiveer het.

Alle lof en eer aan die Hemelse Vader wat my die vermoë, krag en genade gegee het om hierdie studie te kon voltooi.

DIE EFFEK VAN BESAFIBRAAT EN 'N OPLOSBAAR NIE- STYSELPOLISAKKARIEDSUPPLEMENT OP RISIKOFAKTORE VAN KORONÊRE HARTVATSIEKTE IN PRIMATE

INHOUDSOPGAWE

ABSTRACT	i
VOORWOORD	iii
LYS VAN FIGURE	x
LYS VAN TABELLE	xii
LYS VAN AFKORTINGS	xiv

HOOFSTUK 1

1. INLEIDING EN DOELSTELLINGS	1
1.1 INLEIDING	1
1.2 SAMEVATTING, MOTIVERING EN DOELSTELLINGS	4
DOELSTELLINGS	5
1.3 STRUKTUUR VAN DIE VERHANDELING	5

HOOFSTUK 2

2. LITERATUUROORSIG	7
2.1 RISIKOFAKTORE VAN KORONÊRE HARTVATSIEKTE	7
2.1.1 INLEIDING	7
RISIKOPROFIEL	7
2.1.2 DISLIPOPROTEÏENEMIE AS RISIKOFAKTOR VIR KHS	9
2.1.2.1 Totale serumcholesterol	9
2.1.2.2 Trigliseriede	10
2.1.2.3 Laedigheidlipoproteïen-cholesterol	11
2.1.2.4 Hoëdigtheidlipoproteïen-cholesterol	11
2.1.2.5 Apolipoproteïene	12
2.1.2.6 Verband tussen TC-, HDL-C- en LDL-C-vlakke	13
2.1.2.7 Lipoproteïen (a)	13
2.1.3 ABNORMALE HEMOSTASE AS RISIKOFAKTOR VIR KHS	13
2.1.3.1 Inleiding	13
2.1.3.2 Die stollingskaskade	14
2.1.3.3 Die fibrinolitiese sisteem	14
2.1.3.3.1 Inleiding	14
2.1.3.3.2 Die beheer van fibrinolise	15
2.1.3.4 Fibrinogeen	16
2.1.3.4.1 Struktuur en sintese	16
2.1.3.5 Faktore wat fibrinogeenvlakke beïnvloed	18
Genetiese faktore	18
Omgewingsfaktore	18
2.1.3.5.1 Funksies van fibrinogeen	18
2.1.3.5.2 Fibrinogeen as risikofaktor vir KHS	19
2.1.3.5.3 Meganisme waardeur fibrinogeen tot KHS bydra	20

INHOUDSOPGAWE

2.1.3.6 Plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1	22
2.1.3.6.1 Inleiding	22
2.1.3.6.2 Struktuur	22
2.1.3.6.3 PAI-1-sintese en -opberging	23
2.1.3.6.4 Regulering van PAI-1-aktiwiteit en vrystelling	23
2.1.3.6.5 Funksies van PAI-1	24
2.1.3.6.6 PAI-1 en ander risikofaktore vir KHS	25
PAI-1 en insulien	26
PAI-1 en hipertrigliseredemie	27
PAI-1 en vetsugtigheid	27
PAI-1 en dieet	27
2.1.4 INSULIEN AS RISIKOFAKTOR VIR KHS	28
2.1.4.1 Sindroom X	28
2.1.4.2 Insulienweerstand	29
2.1.4.3 Oorsake van insulienweerstand	30
2.1.5 VETSUG EN OORGEWIG AS RISIKOFAKTORE VIR KHS	31
2.1.5.1 Inleiding	31
2.1.5.2 Definisie en etiologie	32
2.1.5.3 Verspreiding van liggaamsvet	33
2.1.5.4 Vetsug en lipoproteïene	36
2.1.5.5 Vetsug en insulienweerstand	36
2.1.6 DIEET AS RISIKOFAKTOR VIR KHS	37
2.1.6.1 Inleiding	37
2.1.6.2 Totale energie-inname	37
2.1.6.3 Vet-inname	37
Hipo- en hipervatbaarheid	37
2.1.6.4 Anti-oksidante	38
2.1.6.5 Koolhidrate-inname	38
2.1.6.6 Nie-styselpolisakkariede	39
2.2 PRIMATE AS PROEFDIERMODELLE OM RISIKOFAKTORE VAN KORONÊRE HARTVATSIEKTE TE BESTUDEER	40
2.2.1 Inleiding	40
2.2.2 Lipoproteïene	40
2.2.3 Antropometrie in nie-menslike primate	41
2.3 KONJAK-GLUKOMANNAN	42
2.3.1 Inleiding	42
2.3.2 Struktuur en eienskappe	42
2.3.3 Fisiologiese effekte	43
2.3.4 Effek van KGM op risikofaktore van koronêre harvatsiektes	44
2.3.4.1 Meganisme van werking van NSP	45
2.4 BESAFIBRAAT	45
2.4.1 Inleiding	45
2.4.2 Struktuur	45
2.4.3 Effek van besafibraat op risikofaktore van KHS en die meganisme van werking	46
Effek op lipoproteïenmetabolisme	46
HDL-C, LDL-C, Apo A en Apo B	47
Lipoproteïen (a)	48
2.4.3.1 Effek op hemostase	48
2.4.3.2 Effek op insulien sensitiwiteit	49
2.4.3.3 Lewer	49
2.5 Samevatting	50

INHOUDSOPGAWE

HOOFSTUK 3

3. EKSPERIMENTELE METODES	51
3.1 INLEIDING.....	51
3.2 VERSORGING VAN DIE PROEFDIERE.....	51
3.2.1 Algemeen	51
3.2.2 Gedragstimuli	52
3.3 ETIESE OORWEGINGS	53
3.4 STUDIE-ONTWERP	53
3.5 DIEETINGREPE	53
3.6 BEHANDELING MET BESAFIBRAAT	59
3.7 BEHANDELING MET KONJAK-GLUKOMANNAN.....	60
3.8 ANTROPOMETRIESE BEPALINGS	60
3.8.1 Liggaamsgewig	60
3.8.2 Romplengte	60
3.8.3 Liggaamsgewig-indeks.....	61
3.8.4 Nekvelvou	61
3.8.5 Voorarmvelvou	61
3.8.6 Sub-umbilikusvelvou.....	62
3.8.7 Subskapulêre velvou	62
3.8.8 Supra-spinale velvou	62
3.8.9 Abdomenomtrek	62
3.8.10 Heupomtrek	62
3.8.11 Middel-heupverhouding.....	62
3.9 GLUKOSETOLERANSIETOETSE	63
3.10 BIOCHEMIESE BEPALINGS.....	63
3.10.1 Bereiding van plasma en serum.....	63
3.10.2 Serumlipiede en -lipoproteïenprofiel.....	64
3.10.2.1 Totale cholesterol	64
3.10.2.2 Triglisieriede.....	64
3.10.2.3 Hoëdigtheidlipoproteïen-cholesterol.....	64
3.10.2.4 Laedigtheidlipoproteïen-cholesterol	65
3.10.2.5 Apolipoproteïen A en Apolipoproteïen B	65
3.10.2.6 Hoëdigtheidlipoproteïen-cholesterol : Apolipoproteïen A en Laedigtheidlipoproteïen-cholesterol : Apolipoproteïen B-verhoudings	65
3.10.3 Lipoproteïen (a)	66
3.10.4 Vrye vetsure	66
3.10.5 Proteïene	66
3.10.5.1 Totale serumproteïene.....	66
3.10.5.2 Albumien	66
3.10.6 Serumglukose.....	67
3.10.7 Serumin sulien.....	67

INHOUDSOPGAWE

3.10.8 Hemostatiese sisteem.....	67
3.10.8.1 Plasmafibrinogeen.....	67
3.10.8.2 Plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1.....	68
3.10.9 LEWERLIPIEDE EN -PROTEÏENE.....	68
3.10.9.1 Ekstraksie.....	68
3.10.9.2 Lewertriglisieriede	69
3.10.9.3 Totale lewercholesterol.....	69
3.10.9.4 Lewertriglisieried- en totale lewerfosfolipiedvetsure	70
3.10.9.5 Totale lewerfosfolipiede.....	70
3.10.9.6 Lewerproteïene.....	70
3.11 Statistiese verwerkings.....	72
 HOOFSTUK 4	
4. RESULTATE	73
4.1 INLEIDING	73
4.2 VOEDSELINNAME.....	73
4.3 LIGGAAMSGEWIG	75
4.4 ANTROPOMETRIE	77
4.5 SERUMLIPIED EN -LIPOPROTEÏENPROFIEL.....	80
4.6 PROTEÏENE	86
4.6.1 Albumien	86
4.6.2 Albumien-fibrinogeenverhouding	86
4.7 HEMOSTATIESE VERANDERLIKES	87
4.7.1 Plasmafibrinogeen.....	87
4.7.2 Plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1	87
4.8 SERUMGLUKOSE - EN INSULIEN	88
4.9 LEWERLIPIEDE EN -LEWERVETSURE.....	95
4.10 KORRELASIES	98
4.10.1 Korrelasies tussen veranderlikes van albei groepe saam	98
4.10.2 Korrelasies tussen veranderlikes in die groepe gedurende Fase 3 en 4.....	99
4.10.3 Korrelasies tussen lewerlipiede en -vetsure met ander veranderlikes	99
4.10.4 Korrelasies tussen die lewerlipiede- en vetsure	100
4.10.5 Korrelasies tussen die veranderinge vanaf Fase 3 na Fase 4.....	100
4.10.6 Regressie-analise van die twee groepe	100
4.10.7 Regressie-analise tussen parameters gedurende Fase 4.....	100
 HOOFSTUK 5	
5. BESPREKING	111
5.1 INLEIDING	111
KORRELASIES.....	112

INHOUDSOPGAWE

5.2 KRITIESE EVALUERING VAN DIE SUKSES VAN DIE MODEL	114
5.3 EFFEKTE VAN BESAFIBRAAT	115
5.3.1 INLEIDING	115
5.3.2 KRITIESE EVALUERING VAN DIE GEGEWE DOSIS.....	115
5.3.3 BESAFIBRAAT SE INVLOED OP RISIKOMERKERS VAN KHS	116
5.3.3.1 Inleiding	116
5.3.3.2 Die effek van besafibraat op serumlipiede- en lipoproteïene.....	117
5.3.3.3 Die effek van besafibraat op hemostatiese faktore	119
5.3.3.4 Die effek van besafibraat op die glukosemetabolisme	120
5.3.3.5 Die effek van besafibraat op lewerlipiede en -vetsure.....	120
5.4 EFFEKTE VAN KONJAK-GLUKOMANNAN	122
5.4.1 INLEIDING	122
5.4.2 KRITIESE EVALUERING VAN DIE GEGEWE DOSIS.....	122
5.4.3 KGM SE INVLOED OP RISIKOFAKTORE VIR KHS	122
5.4.3.1 Die effek van KGM op serumlipiede en lipoproteïene	122
5.4.3.2 KGM se effek op hemostatiese veranderlikes	125
5.4.3.3 Glukosemetabolisme	125
5.4.3.4 Lewerlipiede en -vetsure.....	126
5.4.3.5 Samevatting	126
 HOOFSTUK 6	
6. GEVOLGTREKKINGS EN AANBEVELINGS	129
7. BYLAES	133
KONGRESSE	138
PUBLIKASIE.....	138
8. BIBLIOGRAFIE	139

LYS VAN FIGURE

Figuur 1-1 KHS-mortaliteit in 1985	1
Figuur 2-1 'n Verhoogde risiko vir KHS bestaan reeds op TC-vlakke van 5.2 mmol/L.....	10
Figuur 2-2 Skematiese voorstelling van die stollingskaskade.....	17
Figuur 2-3 Skematiese voorstelling van die fibrinolitiese sisteem	18
Figuur 2-4 Molekulêre struktuur van fibrinogeen	19
Figuur 2-5 Skematiese voorstelling van die regulering van fibrinogeensintese.....	20
Figuur 2-6 Die regulering van PAI-1	27
Figuur 2-7 Die insulienreseptor.....	32
Figuur 2-8 Die middel-heupverhouding word gebruik om liggaamsbou as androïed (appelvorm) of ginoïed (peervorm) te klassifiseer.....	35
Figuur 2-9 Gedeeltelike molekulêre struktuur van konjak-glukomannan.....	42
Figuur 2-10 Struktuurformule van besafibraat.....	44
Figuur 3-1 Hokke waarin proefdiere aangehou is	54
Figuur 3-2 Die romplengte word gemeet.....	61
Figuur 3-3 Die navorser en 'n laboratoriumassistent besig om die lewertipede te analiseer	72
Figuur 4-1 Aanbevole persentasie verspreiding van die afsonderlike voedselsoorte vir albei groepe.....	74
Figuur 4-2 Persentasie verspreiding van die afsonderlike voedselsoorte, gebaseer op die werklike inname van Groep 1 (Fase 4).....	74
Figuur 4-3 Persentasie verspreiding van die afsonderlike voedselsoorte gebaseer op die werklike inname van Groep 2 (Fase 4).....	75
Figuur 4-4 Gemiddelde veranderinge in liggaamsgewig van Groepe 1 en 2 gedurende al die eksperimentele fases.....	76
Figuur 4-5 Gemiddelde veranderinge in LGI gedurende Fase 2, 3 en 4.....	78
Figuur 4-6 Gemiddelde veranderinge van die velvou in Groep 1 gedurende Fases 3 en 4.....	79
Figuur 4-7 Gemiddelde veranderinge van die velvoue in Groep 2 gedurende Fases 3 en 4.....	79
Figuur 4-8 Gemiddelde veranderinge in die MH vanaf Fase 2 tot Fase 4.....	80
Figuur 4-9 'n Grafiese voorstelling van die veranderinge in serumlipied- en lipoproteïenkonsentrasies van Groep 1 gedurende Fases 1 tot 4.....	81
Figuur 4-10 'n Grafiese voorstelling van die veranderinge in serumlipiede en lipoproteïenkonsentrasies van Groep 2 gedurende Fases 1 tot 4.....	82
Figuur 4-11 Gemiddelde veranderinge in die Lp(a)-konsentrasies van albei groepe.....	85

Figuur 4-12 Die gemiddelde veranderinge in VVS-konsentrasies gedurende die eksperimentele ingrepe.....	85
Figuur 4-13 'n Grafiese voorstelling van die gemiddelde veranderinge in PAI-1 (E/mL) in Groepe 1 en 2 vanaf Fase 3 na Fase 4.....	88
Figuur 4-14 'n Grafiese voorstelling van die gemiddelde glukosekromme van Groep 1 soos bepaal tydens gedurende Fases 3 en 4.....	91
Figuur 4-15 'n Grafiese voorstelling van die gemiddelde glukosekromme van Groep 2 soos bepaal tydens die gedurende Fases 3 en 4.....	92
figuur 4-16 'n Grafiese voorstelling van die gemiddelde insulienkromme van Groep 1 soos bepaal tydens die 120 minute GTT gedurende Fases 3 en 4.....	93
Figuur 4-17 'n Grafiese voorstelling van die gemiddelde insulienkromme van Groep 2 soos bepaal tydens die 120 minute GTT gedurende Fases 3 en 4.....	94
Figuur 4-18 'n Grafiese vergelyking tussen die LTG, LTC en LFC gedurende die endfase.....	97
Figuur 4-19 'n Grafiese vergelyking tussen die totale lewerfosfolipiede gedurende die endfase.....	97
Figuur 4-20 'n Grafiese vergelyking tussen die lewercholesterolesters gedurende die endfase.....	98
Figuur 5-1 Lipoproteïensintese en -katabolisme.....	117

LYS VAN TABELLE

Tabel 1-1 Ouderdom-gestandaardiseerde mortaliteitsyfer van KHS in Suid-Afrika gedurende 1985 en 1989 per 100 000 persone (30-49 jaar)	2
Tabel 2-1 Risikoprofiel vir KHS.....	8
Tabel 2-2 Risikofaktore wat in die onderhawige studie gemeet is.....	8
Tabel 2-3 Faktore wat HDL-C verlaag	12
Tabel 2-4 Faktore wat fibrinogeenkonsentrasies beïnvloed.....	19
Tabel 2-5 Langtermynstudies wat die verwantskap tussen plasmafibrinogeen en kardiovaskulêre toestande aandui	21
Tabel 2-6 Dieet se invloed op fibrinolitiese faktore.....	28
Tabel 2-7 Riglyne vir die interpretering van liggaamsgewigstatus	32
Tabel 2-8 Aanbevole antropometriese bepalinge in studies met betrekking tot liggaamsamestelling	33
Tabel 2-9 Die invloed van KGM op risikofaktore in mense en diere	44
Tabel 3-1 Studie-ontwerp	56
Tabel 3-2 Samestelling van die Westerse dieet	57
Tabel 3-3 Nutriëntontleding van die Westerse dieet sonder die veselsupplement en medikament	58
Tabel 3-4 Daaglikse tidskedule van voedselverskaffing aan die bobbejane gedurende weksdae	59
Tabel 3-5 Formule om besafibraat se bitter smaak te verbloem.....	59
Tabel 4-1 Gemiddeldes (GEM) en standaardafwyking (SA) van die liggaamsgewig van Groepe 1 en 2 afsonderlik gedurende al die eksperimentele fases.....	76
Tabel 4-2 Gemiddeldes (GEM) en standaardafwykings (SA) van antropometriese afmetings gedurende Fases 2, 3 en 4.....	77
Tabel 4-3 Gemiddeldes (GEM) en standaardafwykings (SA) van die serumlipiede en -lipoproteïene en berekende verhoudings van Groepe 1 en 2 gedurende al die eksperimentele fases	83
Tabel 4-4 Gemiddeldes (GEM) en standaardafwykings (SA) van plasmafibrinogeen- en serumalbumienkonsentrasies en die albumien-fibrinogeenverhouding van Groepe 1 en 2 gedurende Fases 1, 3 en 4.....	86
Tabel 4-5 Gemiddeldes (GEM) en standaardafwykings (SA) van hemostatiese veranderlikes van Groepe 1 en 2 gedurende al die eksperimentele fases	87
Tabel 4-6 Gemiddeldes (GEM) en standaardafwykings (SA) van serumglukose, insulien en insulien sensitiwiteit van Groepe 1 en 2 gedurende Fases 1, 3 en 4.....	89
Tabel 4-7 Individuele en GEM (SA) glukosewaardes (mmol/L) van proefdiere (in Groep 1) tydens GTT gedurende Fases 3 en 4	89
Tabel 4-8 Individuele en GEM (SA) glukosewaardes (mmol/L) van proefdiere (in Groep 2) tydens die GTT gedurende Fases 3 en 4	90
Tabel 4-9 Individuele en GEM (SA) insulienwaardes (pmol/L) van proefdiere (in Groep 1) tydens die GTT gedurende Fases 3 en 4	90

Tabel 4-10 Individuele en GEM (SA) insulienwaardes (pmol/L) van proefdiere (in Groep 2) tydens die GTT gedurende Fases 3 en 4	91
Tabel 4-11 Gemiddeldes (GEM) en standaardafwykings (SA) van maksimum glukose- en insulieninkremente tydens glukosetoleransietoetse en oppervlaktes onder glukose- en insulienkrommes gedurende Fases 3 en 4	94
Tabel 4-12 Individuele en GEM (SA) oppervlaktes onder die GTT-krommes gedurende Fases 3 en 4 ...	95
Tabel 4-13 Individuele en GEM (SA) oppervlaktes onder die GTT-krommes gedurende Fases 3 en 4 ...	95
Tabel 4-14 Gemiddeldes (GEM) en standaardafwykings (SA) van lewerlipiedkonsentrasies (mg/g proteïen) en vetuursamestelling van lewertriglisieriede (%) en totale lewerfosfolipiede (%)	96
Tabel 4-15 Korrelasies tussen veranderlikes van albei groepe saam gedurende Fases 1 en 2	101
Tabel 4-16 Korrelasies tussen veranderlikes van albei groepe saam gedurende Fases 3 en 4	102
Tabel 4-17 Korrelasies tussen veranderlikes in Groepe 1 en 2 gedurende Fase 3	103
Tabel 4-18 Korrelasies tussen veranderlikes in Groepe 1 en 2 gedurende Fases 4	104
Tabel 4-19 Korrelasies tussen lewerlipiede en ander parameters van Groepe 1 en 2 gedurende Fase 4	105
Tabel 4-20 Korrelasies van lewerlipiede in die afsonderlike en totale groepe gedurende Fase 4	106
Tabel 4-21 Korrelasies tussen veranderinge vanaf Fase 3 na 4 in afsonderlike en totale groepe	107
Tabel 4-22 Regressie-analise van Groep 1 gedurende Fase 3	108
Tabel 4-23 Regressie-analise van Groep 2 gedurende Fase 3	109
Tabel 4-24 Regressie-analise van Groepe 1 en 2 gedurende Fase 4	110
Tabel 5-1 Opsomming van die gemiddelde persentasie veranderinge in parameters van lipied-, en glukosemetabolisme en hemostase	112
Tabel 5-2 Die berekende produkvoorloper-verhouding van LTPL in beide groepe	121
Tabel 6-1 Effek van besafibraat en KGM op risikofaktore van KHS	129
Tabel 6-2 Voorgestelde riskometings vir KHS in primate	131

LYS VAN AFKORTINGS EN TERME

%	Persentasie
% HDL-C	Persentasie hoëdigtheidlipoproteïencholesterol van totale serumcholesterol
α	Alfa
β	Beta
Δ	Verandering
μg	Mikrogram
μL	Mikroliter
<	Kleiner as
>	Groter as
$^{\circ}\text{C}$	Grade Celsius
ACAT	Asiel-ko-ensiem A:cholesterolasieltransferase
ADP	Adenosindifosfaat
ALB	Albumien
ALB:FIB	Albumien-fibrinogeenverhouding
AO	Abdomenontrek
Apo A	Apolipoproteïen A
Apo A-I	Apolipoproteïen A-I
Apo B	Apolipoproteïen B
Apo C-III	Apolipoproteïen C-III
Apo A-IV	Apolipoproteïen A-IV
ATIII	Antitrombin III
apo(a)	Apolipoproteïen(a)
BBOT	2,5-bis-5'-ters-butielbensoksasoliel-[2']-tiofeen
BF	Besafibraat
BM	Boehringer Mannheim
C16:0	Lewertriglyceriede: persentasie palmitiensuur
C16:1	Lewertriglyceriede: persentasie palmitoleïensuur
C18:0	Lewertriglyceriede: persentasie steariensuur
C18:1	Lewertriglyceriede: persentasie oleïensuur
C18:3(n-3)	Lewertriglyceriede: persentasie α -linoleënsuur
C18:3(n-6)	Lewertriglyceriede: persentasie γ -linoleënsuur
C20:3	Lewertriglyceriede: persentasie dihomo- γ -linoleënsuur
C20:4	Lewertriglyceriede: persentasie aragidonsuur
Ca^{2+}	Kalsium-ione
CE	Cholesterolesters
CETP	Cholesterollester-oordragproteïen
CHO	Koolhidrate
cm	Sentimeter
DM	Diabetes mellitus
DNA	Deoksiribonukleïensuur
E	Eenheid
E/L	Eenhede per liter
E/mL	Eenhede per milliliter
EDTA	Etileendiaminotetra-asynsuur
EKG	Elektrokardiogram
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
ens.	Ensovoorts
ESM	Ekstrasellulêre matriks

et al.	et alii
FIB	Fibrinogeen
FIX	Faktor IX
FSF	Fosfatidielsuurfosfatase
FVII	Faktor VII
FVIIa	Faktor VII-aktiwiteit
FVIII	Faktor VIII
FVIIIa	Faktor VIII-aktiwiteit
FX	Faktor X
FXI	Faktor XI
GC	Gaschromatograaf
GEM	Gemiddeld
GLC	Glukose
GTT	Glukosetoleransietoets
Gt0	Vastende glukose
g	Gram
g/L	Gram per liter
H	Waterstof
H ₂ O ₂	Waterstofperoksied
HDL	Hoëdigtheidlipoproteïen
HDL-C	Hoëdigtheidlipoproteïen-cholesterol
HDL-C/Apo A	Hoëdigtheidlipoproteïen/Apolipoproteïen A-verhouding
HMG koA-reduktase	3-hidroksie-3-metielglutariel ko-ensiem A-reduktase
HMW	Hoë-molekulêre-gewig-kininogene
HO	Heupomtrek
HPMC	Hidroksipropielmetielsellulose
HUVEC	Endoteelselle uit die menslike umbilikale vene
IDL	Intermediêre digtheidlipoproteïen
INS	Insulien
IS	Indeks vir insuliensensitiwiteit
ISAC	Immunological Specificity and Accuracy Control
It0	Vastende insulien
i.e.	id est
Kat. no.	Katalogusnommer
KGM	Konjak-glukomannan
KHS	Koronêre hartvatsiekte
kKal	Kilokalorie
KvV	Koëffisiënt van variasie
kg	Kilogram
kJ	Kilojoule
L	Liter
LCAT	Lesitien-cholesterolasieltransferase
LCE	Lewercholesterolesters
LDL	Laedigheidlipoproteïen
LDL-C	Laedigheidlipoproteïen-cholesterol
LDL/Apo B	Laedigheidlipoproteïen/Apolipoproteïen B-verhouding
LFC	Vrye lewercholesterol
LGI	Liggaamsgewigindeks
LG	Liggaamsgewig
LPL	Lipoproteïenlipase
Lp(a)	Lipoproteïen(a)
LTC	Totale lewercholesterol
LTG	Lewertriglisieriede
LTPL	Totale lewerfosfolipiede

M	Mol
MH	Middel-heupverhouding
MI	Miokardiale infarksie
MJ	Megajoule
MNR	Mediese Navorsingsraad
m	Meter
mg	Milligram
mg/dL	Milligram per desiliter
mg/L	Milligram per liter
mg/mL	Milligram per milliliter
min	Minute
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
mmol/L/min	millimol per liter per minuut
NaCl	Natriumchloried
NaOH	Natriumhidroksied
NB	Nie betekenisvol
NIDDM	Nie-insulien afhanklike diabetes mellitus
NV	Nekvelvou
n	Aantal
nm	Nanometer
OKM	Orale kontraseptiewe middels
opm	Omwentelinge per minuut
PA	Plasminogeenaktiveerder
PAI	Plasminogeenaktiveerderinhibeerder
PAI-1	Plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1
PAI-2	Plasminogeenaktiveerderinhibeerder-2
PAI-3	Plasminogeenaktiveerderinhibeerder-3
PC16:0	Lewerfosfolipiede: persentasie palmitiensuur
PC16:1	Lewerfosfolipiede: persentasie palmitoleïensuur
PC18:0	Lewerfosfolipiede: persentasie steariensuur
PC18:1	Lewerfosfolipiede: persentasie oleïensuur
PC18:3(3)	Lewerfosfolipiede: persentasie α -linoleensuur
PC18:3(6)	Lewerfosfolipiede: persentasie γ -linoleensuur
PC20:3	Lewerfosfolipiede: persentasie dihomo- γ -linoleensuur
PC20:4	Lewerfosfolipiede: persentasie aragidonsuur
PC20:5	Lewerfosfolipiede: persentasie timodonsuur
PC22:6	Lewerfosfolipiede: persentasie dokosaheksanoësuur
PL	Fosfolipiede
PU vir CHO	Potchefstroomse Universiteit vir Christelike Hoër Onderwys
p	p-waarde
p.	Bladsy
pmol/L	Pikomol per liter
pmol/L/min	Pikomol per liter per minuut
RE	Retinol-eenhede
RH	Relatiewe humiditeit
RIA	Radio-immunologiese metode
RL	Romplengte
SA	Suid-Afrika
SA	Standaardafwyking
SDS	Natriumdodesielsulfaat
SI	"Le systeme international d'unites"
SP	Supraspinale velvou

SS	Subskapulêre velvou
SU	Sub-umbilikus velvou
SVK	Spysverteringskanaal
T0	Tyd = 0 minute verloop
T120	Tyd = 120 minute verloop
T30	Tyd = 30 minute verloop
T60	Tyd = 60 minute verloop
T90	Tyd = 90 minute verloop
TC	Totale serumcholesterol
TG	Triglisieriede
tPA	Weefselplasminogeenaktiveerder
tPA-Ag	Weefselplasminogeenaktiveerder-antigeen
uPA	Urokinase plasminogeenaktiveerder
VLDL	Baie laedigheidlipoproteïen
VLDL-C	Baie laedigheidlipoproteïen-cholesterol
VS	Vetsure
VSA	Verenigde State van Amerika
VV	Voorarmvelvou
VVS	Vrye vetsure
x	Vermenigvuldig met

Die taalversorging van die verhandeling is deur die Departement Afrikaans en Nederlands aan die PU vir CHO waargeneem. In hierdie verhandeling verwys apolipoproteïen A (Apo A) na apolipoproteïen A-I. Die punt (.) is deurgaans as desimale teken gebruik. Die Afrikaanse terme wat vir sekere terme wat beter in Engels bekend is, in die verhandeling gebruik is, is:

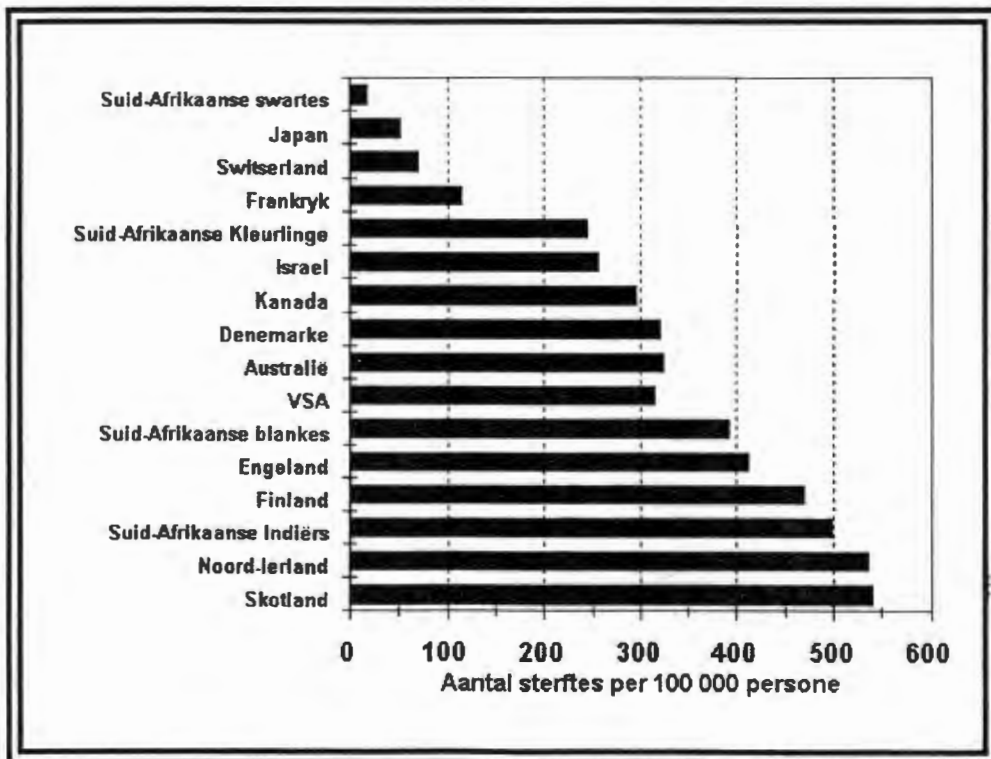
- "clustering" - klomping
- "hypo- and hyper response" - hipo- en hipervatbaarheid
- "VLDL" - baie laedigheidlipoproteïene
- "LCAT" - lesitien-cholesterolasieltransferase
- "ACAT" - asiel-ko-ensiem A:cholesterolasieltransferase
- "CETP" - cholesterol-ester-oordragproteïen
- "body weight" - liggaamsgewig
- "obese" - vetsug

HOOFSTUK 1

1. INLEIDING EN DOELSTELLINGS

1.1 INLEIDING

In 'n land waar koronêre hartvatsiekte (KHS) steeds een van die grootste oorsake van mortaliteit en morbiditeit is (Sentrale Statistiekdiens, 1992), gaan die soeke na meer sensitiewe en spesifieke risikofaktore en -merkers vir KHS voort. In Figuur 1-1 word Suid-Afrika se posisie ten opsigte van die voorkoms van KHS met ander lande vergelyk. In 1980 was Suid-Afrika reeds derde op die lys van voorkoms en mortaliteit as gevolg van KHS ter wêreld (DiBianco, 1992). Die posisie tans is nie bekend nie, maar 'n afname in mortaliteit as gevolg van KHS het die afgelope paar jaar onder die Suid-Afrikaanse populاسie voorgekom (Tabel 1-1). Hierdie is ook die geval in ander Westerse lande (Walker et al., 1993). Dit mag egter die gevolg van verbeterde mediese behandeling wees, terwyl die vóórkoms van KHS steeds 'n toename toon (Enig, 1994).



Figuur 1-1 KHS-mortaliteit in 1985
(aangepas uit Walker et al., 1993)

Tabel 1-1 Ouderdom-gestandaardiseerde mortaliteitsyfer van KHS in Suid-Afrika gedurende 1985 en 1989 per 100 000 persone (30-49 jaar) (verkry uit Walker et al., 1993)

POPULASIE-GROEP	MANLIK		VROULIK	
	1985	1989	1985	1989
Swartes	18	17	11	10
Indiërs	499	417	234	182
Kleurlinge	245	198	134	113
Blankes	391	257	117	83

KHS is 'n multifaktoriale toestand (Dawson & Henney, 1992) met verskeie onafhanklike sowel as onderling-verwante risikofaktore en -merkers. Die gebruik van reeds "gevestigde" tradisionele risikofaktore alleen (byvoorbeeld rook, hipertensie en hipercholesterolemie), verskaf nie altyd 'n bevredigende risikoprofiel wat KHS sal voorspel nie (Heller et al., 1984). Risikofaktore wat tot hierdie profiel bygevoeg behoort te word, is hipertriglisieridemie (Criqui, 1994), lae HDL-C-konsentrasies (Assmann et al., 1994), abnormale apolipoproteïene (Connelly, 1991), verhoogde lipoproteïene (a)-vlakke (Gullace et al., 1994), sindroom X (Reaven, 1994), wat 'n klomping van 'n aantal faktore is, en die "nuwer" hemostatiese faktore (Gullace et al., 1994). Hierdie hemostatiese risikofaktore sluit veral hiperfibrinogenemie (Vorster & Venter, 1994) en verhoogde plasminogeen-aktiveerderinhibeerder-1 (Dawson & Henney, 1992) in.

Die ondersoek na die voorkoming en behandeling van KHS is waarskynlik tans een van die grootste uitdagings vir die Mediese en Voedingswetenskap. Die tradisionele behandelingsmetode vir KHS-pasiënte is die volg van 'n omsigtige dieet (hoë-vesel, lae-vetdieet) (McNamara, 1994) om serumlipiede en -lipoproteïene te normaliseer. Indien die dieet onsuksesvol is, word medikasie in kombinasie met die dieet voorgeskryf (DiBianco, 1992). Klem val veral op die normalisering van dislipoproteïenemie (Astelli, 1994; Gotto, 1994), maar al hoe meer navorsingsgroepe konsentreer nou ook op die hemostatiese faktore (Tremoli, 1994; Vorster & Venter, 1994). Die tipiese medikamente wat vir hierdie pasiënte voorgeskryf word, sluit nikotiensuur, galsuursekwestrante, statiene en fibrate in (Bard et al., 1992; Cobbe & Shephard, 1993).

Die vitamien nikotiensuur word vir hipertriglisieridemiese en -cholesterolemiese pasiënte voorgeskryf in dosisse van 500 mg drie keer per dag of selfs meer, met 'n maksimum van 3 g per dag (Marais, 1991). Nikotiensuur verlaag verhoogde triglisieried- en cholesterolvlakke effektief in hiperlipidemiese pasiënte. Dit is goedkoop, veilig, verlaag mortaliteit, maar toon meestal onaangename nuwe-effekte (Cobbe & Shephard, 1993). In mense verlaag nikotiensuur lae-digtheidlipoproteïencholesterol (LDL-C) en totale serumcholesterol (TC)-konsentrasies met ongeveer 20% en verhoog hoë-digtheidlipoproteïencholesterol (HDL-C) met ongeveer 15% (Marais, 1991).

Die galsuursekwestrante of harse bind groot hoeveelhede galsure en die heropname daarvan deur die mukosassele word dus verhoed. Die entero-hepatiese sirkulasie van galsoute word dus geïnhibeer, galsoutsekresie verhoog en nuwe galsoutsintese vanuit cholesterol word gestimuleer.

Galsuursekwestrante het 'n sterk hipcholesterolemiese effek (afname van 25% in LDL-C), maar mag hipertriglisieridemie veroorsaak (Marais, 1991). Die grootste nadeel is newe-effekte wat onder meer hardlywigheid en dispepsie insluit (Marais, 1991). Die galsuursekwestrant wat tans in die Suid-Afrikaanse mark beskikbaar is (met die handelsnaam in hakies), is cholestiramien (**Questran[®]**).

Die statiene of HMG Ko-A-reduktase -inhibeerders funksioneer deur die inhibisie van HMG Ko-A-reduktase (3-hidroksie-3-metielglutariel-ko-ensiem A-reduktase), die tempo-bepalende ensiem in cholesterol sintese. Dit stimuleer ook hepatiese LDL-reseptorproduksie. Die newe-effekte is min en TC kan in mense met tot 30% verlaag word en LDL-C met 40% (Marais, 1991). Die statiene beskikbaar in Suid-Afrika sluit simvastation (**Zocor[®]**) en pravastation (**Prava[®]**) in.

Die fibrate wat tans op die Suid-Afrikaanse mark beskikbaar is is klofibaat (**Atromid-S[®]**), gemfibrozil (**Lopid[®]**), fenofibraat (**Lipsin[®]**) en besafibraat (**Bezalip Retard[®]/Bezalip[®]**). Die meganisme van werking van fibrate is minder bekend as dié van die ander lipiedmedikamente (Bard et al., 1992). Dit kom voor asof besafibraat (BF) die werking van die ensiem lipoproteïenlipase stimuleer en/of die aantal LDL-reseptore verhoog wat LDL-C-katabolisme versnel (Bo et al., 1991; Ståhlberg, 1992). Buiten vir die verwagte verlagende effekte ten opsigte van TC en triglisieriede (TG), neem verhoogde fibrinogeenvlakke ook met BF-behandeling af (Bo et al., 1991). In die literatuuroorsig (Hoofstuk 2) word die meganisme van werking van BF in meer besonderhede behandel.

Daar bestaan egter verskeie onduidelikhede wat die tradisionele behandelingsmetodes van KHS betref. 'n Studie wat daarop gemik was om KHS in middeljarige mans te voorkom, bevraagteken medikamentbehandling (Strandberg et al., 1991). Na afloop van 10 jaar van die studie, het daar in vergelyking met die kontrole-groep, 'n toename in kardiaal dood en totale mortaliteit voorgekom. Onafhanklik hiervan, doen Holme (1993) verslag dat tesame met die afname in KHS en miokardiale infarsie met lipiedverlagende behandeling, 'n toename in nie-koronêre mortaliteit voorkom. Die verhoogde nie-koronêre mortaliteit kan nie aan 'n enkele oorsaak toegeskryf word nie. Fibratbehandling is egter onder verdenking geplaas nadat dit met 'n toename in kankerdood geassosieer is (Cobbe & Shephard, 1993). Medikamentbehandling word dus slegs vir pasiënte met 'n hoë risiko vir KHS (TC > 5.2 mmol/L [Smith et al., 1993]) aanbeveel en dieetintervensie behoort altyd die eerste behandelingsmetode te wees (DiBianco, 1992).

Hierdie bevindings dui op die noodsaaklikheid om die waarde van huidige aanbevole behandelingsmetodes vir KHS te herevalueer, aangesien 'n afname in risikofaktore soos hipercholesterolemie oënskynlik nie noodwendig 'n afname in die totale mortaliteit van 'n populasie beteken nie (Cobbe & Shephard, 1993). Dit is verder belangrik dat behandeling van een risikofaktor of risikofaktore, nie 'n ander risikofaktor nadelig beïnvloed nie. In die Göteborg-studie is, ten spyte van 'n afname in die gemete risikofaktore, geen afname in die hoeveelheid sterftes as gevolg van KHS gevind nie (Wilhelmsen et al., 1986). Oliver (1992) som soortgelyke bevindings van ander langtermynstudies op. Tot op hede is die effek van besafibraat op KHS-mortaliteit nog nie bekend nie (Ståhlberg, 1991).

Die meganisme van werking van medikamentkomponente soos besafibraat (Niort et al., 1988; Kesäniemi, 1991; Bard et al., 1992) en dieetfaktore soos oplosbare nie-styselpolisakkariede (NSP) (Anderson et al., 1990) om die risiko vir KHS te verlaag, is steeds onduidelik (soos in Hoofstuk 2 uitgelig sal word). Daar is selfs nog kontroversie oor watter dieetriglyne en aanbevelings geskik is vir die behandeling en voorkoming van KHS (Ulbricht & Southgate, 1991). Daar is egter ooreenstemming dat dieetintervensie die eerste behandelingsmetode móét wees en dat medikasie slegs vir pasiënte wat nie op dieetbehandeling, gewigsverlies, vermindering/staak van rookgewoontes en verhoogde fisiese aktiwiteit gereageer het nie, voorgeskryf moet word (DiBianco, 1992). Die effekte van NSP en besafibraat op ander risikofaktore en -merkers tydens die behandeling van dislipoproteïenemie is ook nog nie seker nie.

Om die meganisme van werking van lipiedverlagende intervensies (dieet en medikasie) te ondersoek, is dit belangrik om ook na die lewerfunksie te kyk (Lamb et al., 1993). Aangesien dit oneties sou wees om lewermonsters van dislipoproteïenemiese pasiënte te neem, is proefdiermodelle geskik om genoemde intervensies te bestudeer. Vir die bestudering van die lipiedmetabolisme is primaatmodelle die mees geskikte model vanweë ooreenkomste met dié van die mens se lipiedmetabolisme (Kritchevsky, 1987). In Suid-Afrika is geskikte primaatmodelle geredelik beskikbaar. Na aanleiding van vorige navorsing en ondervinding in die laboratoriums en Proefdiersentrum aan die Potchefstroomse Universiteit vir Christelike Hoër Onderwys (Kruger, 1984; Vorster, 1987; Venter et al., 1990; Nel, 1993) is daar besluit op die *Papio ursinus* bobbejaanspesie as proefdiermodel vir hierdie studie op risikofaktore vir KHS.

1.2 SAMEVATTING, MOTIVERING EN DOELSTELLINGS

Alhoewel KHS-mortaliteit as gevolg van beter mediese behandelingsmetodes afgeneem het, neem die voorkoms van KHS in Westerse lande steeds toe (Enig, 1994). Die tradisionele behandelingsmetodes van KHS naamlik medikament- en/of dieetintervensie, word soms bevraagteken. Aangesien primate as geskikte navorsingsmodelle vir KHS beskou word (Kruger, 1984), is die ondersoek na die effek van die behandelingsmetodes in diere, soos bobbejane, ideaal waar etiese aspekte ter sprake kom.

Die behandeling van hiperfibrinogenemie en verhoogde plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1-aktiwiteit (PAI-1), wat albei "nuwer" riskofaktore vir KHS is (Kannel et al., 1987; Juhan-Vague et al., 1991), is tans onbevredigend aangesien geen bekende of beskikbare komponent dié veranderlikes selektief verlaag nie. Daar is egter aanduidings dat sommige hipolipidemiese medikamente soos die fibrate (Folsom et al., 1992), plasmafibrinogeenvlakke kan verlaag. Die meganisme van werking en effek van besafibraat, die nuutste fibraat op die Suid-Afrikaanse mark, op KHS-mortaliteit en riskofaktore is tans nog onbekend (Ståhlberg, 1992).

Hiperfibrinogenemie word dikwels met insulienweerstand (Antoniades & Westmoreland, 1976) en hoë vastende vlakke van vrye vetsure (VVS) in die serum geassosieer (Pickart & Thaler, 1980). Die navorsingsgroep in die Departement Voeding en Gesinsekologie (PU vir CHO) het aangetoon dat

behandeling met 'n gekonsentreerde oplosbare nie-styselpolisakkaried (NSP), konjak-glukomannan (KGM), insulien sensitiwiteit, fibrinogeenvlakke en sirkulerende vrye vetsure in die Zucker vetrot (Venter et al., 1991) en bobbejaanmodel (Venter et al., 1990) voordelig beïnvloed. Hierdie studies, tesame met die feit dat beide fibrate en NSP daarvoor bekend is om glukoseverdraagsaamheid en insulienwerking te verbeter, suggereer dat insulien 'n belangrike rol in die regulering van fibrinogeenvlakke mag speel. Insulien se effek op fibrinolitiese aktiwiteit mag verder moontlik via PAI-1 gemedieer word (Juhan-Vague et al., 1989).

Meer kennis aangaande die meganisme van werking van besafibraat (BF) en NSP om die risiko vir KHS te verminder, kan tot sinvolle dieetaanbevelings en/of die ontwerp van medikasie wat selektief riskofaktore beïnvloed, lei. Om meer lig op dié leemtes te werp, is 'n risikomodel ontwikkel en die effekte van KGM en BF op riskofaktore biochemies, antropometries en in die lewer ondersoek.

Die doelstellings van hierdie studie was soos volg:

- die skep van 'n vetsugtige, hipercholesterolemiese primaatmodel waarin die effekte van verskillende ingrepe op die lipiedmetabolisme bestudeer kon word;
- die vergelyking van die hipocholesterolemiese effekte van 'n NSP-supplement (konjak-glukomannan) en 'n medikament (besafibraat) in die serum, plasma en lewer van die bobbejaanmodel;
- die effek van die bogenoemde twee ingrepe op ander riskofaktore vir KHS en
- moontlike meganismes waardeur die ingrepe se effekte gemedieer word.

1.3 STRUKTUUR VAN DIE VERHANDELING

Na die inleiding, motivering en doelstellings, volg die literatuuroorsig in Hoofstuk 2 waarin die risikomerkers van KHS, die primaat as proefdiermodel en konjak-glukomannan en besafibraat, die ingrepe in die onderhawige studie gebruik, bespreek word. Daar is gepoog om die oorsig kort en gefokus te hou op die veranderlikes wat in hierdie studie bestudeer is. Die eksperimentele metodes wat die gedragstimuli van die bobbejane, biochemiese sowel as antropometriese metings insluit, word in Hoofstuk 3 uiteengesit. Die resultate volg in Hoofstuk 4 en in Hoofstuk 5 word die interpretasie van die resultate bespreek. Gevolgtrekkings en aanbevelings word in Hoofstuk 6 gemaak. In die Bylaes is die nutriëntinnames van die proefdiere, die aanvanklike begroting en evalueringsvorm van die innames uiteengesit.

HOOFSTUK 2

2. LITERATUUROORSIG

2.1 RISIKOFAKTORE VAN KORONÊRE HARTVATSIEKTE

2.1.1 INLEIDING

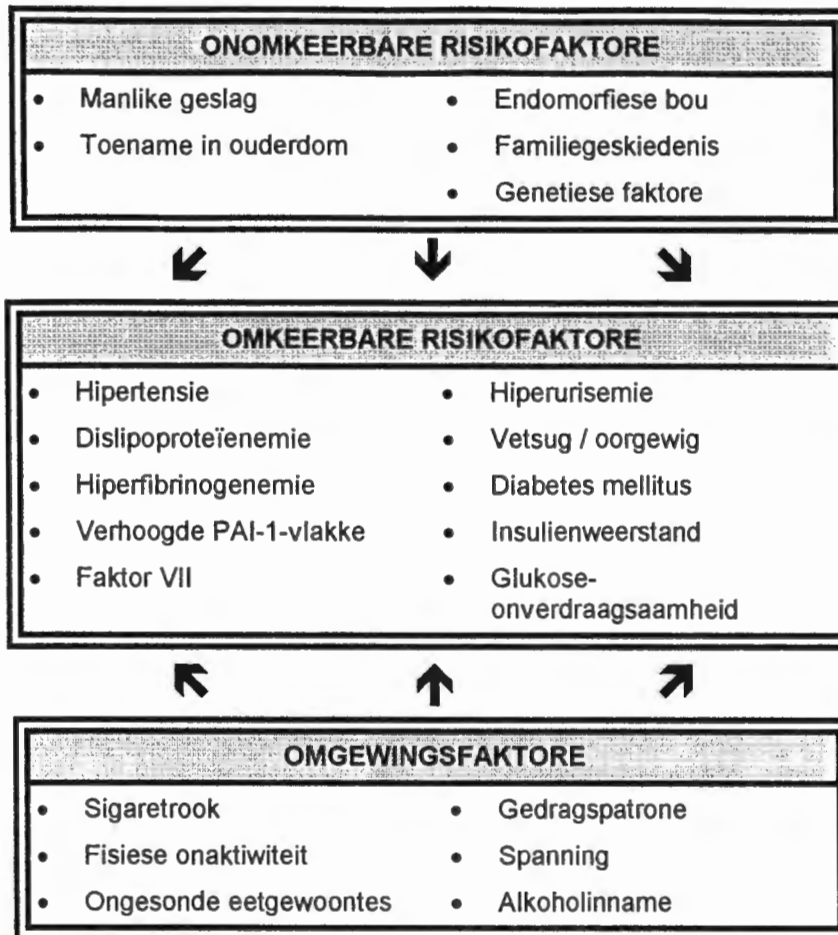
Koronêre hartvatsiekte (KHS) is vir sowat een uit elke drie sterftes in Westerse lande verantwoordelik (Daae et al., 1993). Dit lei verder tot chroniese agteruitgang van die algemene gesondheidstoestand (Daae et al., 1993). Die afgelope aantal jare het die kennis aangaande faktore wat 'n bydrae tot die ontwikkeling van KHS lewer merkwaardig toegeneem. Verhoogde totale cholesterol (TC), hipertensie, vetsug en sigaretrook is die bekende tradisionele risikofaktore vir KHS. Lae hoëdigtheidlipoproteïen-cholesterol- (HDL-C) en hoë laedigheidlipoproteïen-cholesterol(LDL-C)-vlakke, verhoogde trigliseried(TG)-konsentrasies, lipoproteïen (a) [Lp(a)] en insulienweerstand word ook as deel van die multifaktoriale risikoprofiel van KHS beskou (Austin, 1991; Hjermann, 1992). Die "nuwer" hemostatiese komponente wat onlangs geïdentifiseer is as risikofaktore vir KHS (Hamsten et al., 1987) is plasmafibrinogeen (Cook & Ubben, 1990; Ernst, 1990), faktor VII (Balleisen et al., 1985) en plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1 (PAI-1) (Vague et al., 1986; Hamsten et al., 1987).

Verskeie klassifikasiesisteme vir risikofaktore van KHS word in die literatuur beskryf (Passmore & Eastwood, 1986). In Tabel 2-1 word die risikofaktore as onomkeerbare, omkeerbare en omgewingsfaktore opgesom.

- **RISIKOPROFIEL**

Die risikofaktore wat in die onderhawige studie gemeet is (Tabel 2-2) word hierna afsonderlik bespreek ten opsigte van definisie, etiologie of faktore wat die risikofaktor beïnvloed en die rol wat dit in die ontwikkeling van KHS speel.

Tabel 2-1 Risikoprofiel vir KHS



(Saamgestel uit Passmore & Eastwood, 1986; Bierman & Chait, 1988; Cook & Ubben, 1990; Juhani-Vague et al., 1991)

Tabel 2-2 Risikofaktore wat in die onderhawige studie gemeet is

RISIKOFAKTORE	
• ↑ TC	• ↓ HDL-C
• ↑ LDL-C	• ↓ insulien sensitiwiteit
• ↑ TG	• ↑ plasma-insulien
• ↑ Lp(a)	• ↑ glukose-onverdraagsaamheid
• ↑ PAI-1	• ↑ liggaamsgewig
• ↑ fibrinogeen	• vetsug

Afkortings:

↑ - verhoogde	TC - totale cholesterol	TG - trigliseriede	Lp(a) - lipoproteïen (a)
↓ - verlaagde	LDL-C - laedigheid-lipoproteïen-cholesterol	HDL-C - hoëdigtheid-lipoproteïen-cholesterol	PAI-1 - plasminogeen-aktiveerderinhibeerder-1

2.1.2 DISLIPOPROTEÏENEMIE AS RISIKOFAKTOR VIR KHS

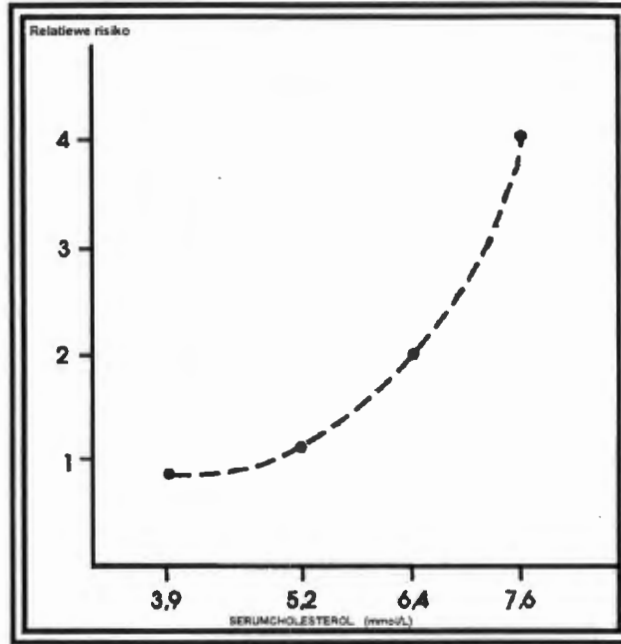
Hiperlipidemie is 'n toestand wat deur verhoogde cholesterol- en/of TG-vlakke in 'n verskeidenheid lipoproteïene gekenmerk word (Feldman, 1994). Dislipoproteïenemie sluit hiperlipidemie sowel as verlaagde HDL-C-vlakke in (Patsch et al., 1989).

2.1.2.1 Totale serumcholesterol

Hipercholesterolemie verwys na verhoogde totale serumcholesterolkonsentrasies (TC). Die bewyse wat hoë TC-vlakke en KHS verbind, is oorweldigend (Kannel et al., 1971; Brown et al., 1981; Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group, 1982; Lipid Research Clinics Program, 1984; Brensike et al., 1984; Canner et al., 1986; Hjermann et al., 1986; Blankenhorn et al., 1987; Frick et al., 1987; Carlson & Rosenhamer, 1988). Resultate van epidemiologiese, kliniese, genetiese en dierestudies dui daarop dat verhoogde TC oorsaaklik verband hou met aterosklerose en die risiko van KHS (Gotto et al., 1990). In Figuur 2-1 word hierdie verband duidelik geïllustreer. Volgens Grundy (1991) is die TC-waardes van 'n bevolking dikwels 'n weerspieëling van die mortaliteitsyfer vir KHS. Verlaging van serum-TC-vlakke verlaag nie net die risiko om KHS te ontwikkel nie, maar epidemiologiese en kliniese studies toon 'n afname in mortaliteit en 'n verlenging van lewensverwagting met 'n daling in TC-konsentrasies (Canner et al., 1986; Carlson & Rosenhamer, 1988). Hipercholesterolemie kom by mense voor en kan in verskeie proefdiermodelle, onder andere die bobbejaan (*Papio ursinus*) geïnduseer word (Rainwater et al., 1989).

Verskeie studies op proefdiere en kliniese proefnemings gee aanduidings dat gunstige veranderinge in TC en ander lipoproteïene, die vorming van aterosklerotiese plaak en ontwikkeling van aterosklerose kan vertraag of inhibeer (Armstrong et al., 1983; Brensike et al., 1984; Blankenhorn et al., 1987). Volgens Eggen et al. (1990) is TC is die beste parameter om aterosklerotiese letselneerlegging in nie-menslike primate te voorspel. Die hoë korrelasie wat dikwels tussen TC- en Apo B-konsentrasies waargeneem word, mag impliseer dat Apo B en TC dieselfde onderliggende meganisme as voorspellers van KHS-letsels in diere het (Eggen et al., 1990). Apo A-1-vlakke kan ook betroubare voorspellers van ateroskleroties geïnduseerde letsels in primate wat 'n "Westerse" dieet gevoer word, wees (Eggen et al., 1990).

Hipercholesterolemie kan ook as 'n geenabnormaliteit oorgeërf word (Brown & Goldstein, 1986; Feldman, 1994). 'n Toename in TC is gewoonlik die gevolg van verhoogde LDL-C-vlakke en/of defektiewe verwydering van LDL-C. Hipercholesterolemie kom dikwels saam met matige verhoogde TG-konsentrasies voor. Dit mag die gevolg van 'n Westerse dieet en/of genetiese afwykings wees (Feldman, 1994).



Figuur 2-1 'n Verhoogde risiko vir KHS bestaan reeds op TC-vlakke van 5.2 mmol/L (aangepas uit DiBianco, 1992)

2.1.2.2 Triglisieriede

Die rol van verhoogde TG-vlakke as 'n risikomarker van KHS was tot onlangs nog kontroversieel (Austin, 1991). Volgens Tverdal et al. (1989) is TG 'n swakker aanwyser vir koronêre sterftes as TC, maar tog 'n onafhanklike risikofaktor vir KHS. Navorsers van die tagtigerjare was van mening dat verhoogde TG-konsentrasies slegs 'n risiko inhou indien dit in kombinasie met lae HDL-C-konsentrasies, hoë LDL-C-vlakke, oorgewig (Kannel, 1983, Castelli, 1986) en/of in die teenwoordigheid van DM voorkom (Anderson et al., 1990). Grundy (1991) meen dat toenemende bewyse na vore kom wat baie-laedigheidlipoproteïen-cholesterol (VLDL-C) as 'n aterogeniese komponent uitwys. Dit word nou aanvaar dat verhoogde TG-konsentrasies 'n onafhanklike risikofaktor vir KHS is (Cruickshank, 1994). Abnormale hoë triglisieriede, sekondêr tot 'n ander oorsaak (byvoorbeeld hoë koolhidraatdiëte of estrogeenbehandeling) is skynbaar nie 'n risikomarker vir KHS nie (Cruickshank, 1994). Aangesien 'n assosiasie tussen serum-TG-vlakke en ander moontlike risikofaktore soos lae HDL-C, hiperinsulinemie, vetsug, verlaagde fibrinolitiese kapasiteit, abnormale glukosetoleransie (Hjermann, 1992) en hoë PAI-1-konsentrasies (Hamsten, 1987) bestaan, is die behandeling van hipertriglisieridemie in die teenwoordigheid van dié faktore geregverdig. Primêre hipertriglisieridemie kan van die oorproduksie van VLDL-C alleen, of in kombinasie met chilomikrone, of as gevolg van 'n defektiewe verwydering via lipoproteïenlipase, ontstaan (Feldman, 1994).

TG in baie-laedigheidlipoproteïene (VLDL) (endogene hipertriglisieridemie) word deur 'n Westerse tipe dieet (oormat energie, veral in die vorm van verfynde koolhidrate asook deur alkohol) verhoog en deur n-3 vetsure in visolie verlaag (Harris et al., 1984; Harris, 1989). Eksogene hipertriglisieridemie (TG in chilomikrone) word deur verhoogde vet- en alkoholinnames veroorsaak. Behandeling sluit in gewigbeheer, verhoogde fisiese aktiwiteit en beperking van vet- en

alkoholinnam (Greene & Feldman, 1991). Die risiko vir aterosklerose neem af wanneer TG-vlakke deur die dieet verlaag word (Feldman, 1994).

2.1.2.3 Laedigheidlipoproteïen-cholesterol

LDL word vanaf VLDL en intermediêredigheidlipoproteïen (IDL) van endogene en eksogene oorsprong gevorm. LDL dra twee derdes van serumcholesterol en vervoer dit na die weefsel vir hormoon- en membraansintese (Mahan & Arlin, 1992). Die vernamme rol wat LDL-C as risikofaktor vir KHS speel, is reeds in verskeie studies bewys (Anderson et al., 1990). Die sterk verwantskap tussen TC en KHS is dikwels die gevolg van verhoogde LDL-C-konsentrasies (Patsch et al., 1989). LDL vervoer cholesterol tot in die arteriële wande en die opname daarvan deur makrofage gaan die ontwikkeling van die sogenaamde vetneerleggings vooraf (Mahan & Arlin, 1992). In 'n oorsigartikel deur Steinberg & Witztum (1994) word die interaksie tussen gemodifiseerde LDL-C, endoteelselle en bloedmonosiete in die aterogeneseproses bespreek. Dit kom voor asof geoksideerde LDL-C 'n hele reeks effekte het en tot skuimselvorming kan lei (Steinberg et al., 1989). Verhoogde plasma LDL-C-konsentrasies mag die gevolg van 'n verhoogde totale en versadigde vetinnam of tekort aan LDL-reseptore of abnormale LDL-reseptore wees (Steinberg & Witztum, 1990).

Die twee lipoproteïenklasse wat sonder enige twyfel aterogenies is, is LDL-C en β -VLDL. β -VLDL word uit chilomikrone of VLDL deur die werking van lipoproteïenlipase gevorm. Gewoonlik word die oorblyfsels van VLDL en chilomikrone vinnig uit die plasma verwyder of na LDL-C omgeskakel sodat akkumulering daarvan nie plaasvind nie. In diere wat 'n hoë cholesterol- of versadigde vetsuurdieet gevoer word, is die tempo van verwydering vertraag en vind akkumulering wel plaas en die risiko vir premature ontwikkeling van vaskulêre en koronêre siektes verhoog (Steinberg & Witztum, 1990).

Uit bogenoemde word afgelei dat aterosklerose, hetsy direk of indirek, met verhoogde LDL-C-vlakke geassosieer word en dat dit 'n primêre risikofaktor vir KHS in mense en diere is.

2.1.2.4 Hoëdigtheidlipoproteïen-cholesterol

Hoëdigtheidlipoproteïene (HDL) word óf direk deur die lewer gesintetiseer óf as voorloper-HDL deur die spysverteringskanaal (SVK) gesekreter (Mahan & Arlin, 1992). HDL vervoer cholesterol vanaf weefsels na die lewer. In die lewer vind hidrolise plaas en cholesterol word in die gal as galsoute of cholesterol uitgeskei (Brewer et al., 1988).

'n Omgekeerde verwantskap tussen HDL-C en die voorkoms van KHS is deur verskeie studies, onder meer die Helsinki Heart Study, bewys (Mahan & Arlin, 1992). Dus, lae serumvlakke van die sogenaamde "goeie" of "beskermende" cholesterol, HDL-C, is 'n risikofaktor van KHS (Gordon et al., 1989). Volgens Gordon et al. (1989) verminder die risiko vir KHS met 2-3% vir 'n verhoging van 0.03 mmol/L (1mg/dL) in HDL-C-vlakke. Data van die Framinghamstudie (Gordon et al., 1977) toon aan dat HDL-C, van al die gemete risikofaktore, die sterkste verwantskap met KHS-risiko in mans en vroue gehad het. Volgens Eisenberg (1984) is 'n direkte rol vir HDL-C nog nie geïdentifiseer nie.

Die meganisme van werking lê waarskynlik in die verwydering van cholesterol vanaf die intima of perifere weefsel na die lewer, voordat dit as plaak neergelê kan word (Anderson et al., 1990). HDL-C per se is nie aktief betrokke by die voorkoming van plaakneerlegging nie, maar die hoër vlakke reflekteer slegs 'n suksesvolle vervoersisteem (Eisenberg, 1984). 'n Aantal molekulêre defekte kan vir die lae HDL-C, hipertriglisieridemie of abnormale apolipoproteïene betrokke in die omgekeerde cholesterolvervoersisteem verantwoordelik wees, naamlik Apo A-I, Apo A-IV, Apo C-III, lesities:cholesterel-asieltransferase (LCAT) en cholesterielester-oordragproteïen (CETP) (Assman, 1994). Faktore wat HDL-C-vlakke beïnvloed, word in Tabel 2-3 opgesom (Feldman, 1994).

Ter opsomming is dit duidelik dat HDL-C nie aterogenies is nie. Hoë plasma HDL-C-vlakke word met 'n "beskermende" funksie teen aterosklerose geassosieer en lae HDL-C-konsentrasies word met premature aterosklerose en KHS in verband gebring.

Tabel 2-3 Faktore wat HDL-C verlaag
(verkry uit Feldman, 1994)

FAKTORE	
• Sigaretrook	• Hipertriglisieridemie
• Vetsug	• Genetiese faktore
• Fisiese onaktiwiteit	• Hormone, steroïede en sommige medikamente

2.1.2.5 Apolipoproteïene

Die fokus van risikofaktore vir KHS het vanaf TC-bepalings, na lipoproteïenmetings, en meer onlangs na apolipoproteïene verskuif (Anderson et al., 1990). Apolipoproteïene is polipeptiede met sekere fisiese en chemiese eienskappe wat dit in staat stel om lipied-proteïenkomplekse of lipoproteïene te vorm. Daar is reeds 16 klasse apolipoproteïene geïdentifiseer (Naito, 1987). Apo A-I en Apo A-II kom hoofsaaklik in die α -lipoproteïene of HDL voor, terwyl Apo B in β -lipoproteïene of LDL gevind word (Naito, 1987). Volgens Durrington et al. (1988) kan serumapolipoproteïene 'n beter aanduiding vir KHS-risiko as die konvensionele TC bied. Apo A word omgekeerd met KHS-risiko in verband gebring en Apo B word positief met KHS-risiko gekorreleer (Durrington et al., 1988).

'n Onlangse studie deur Assman et al. (1994) op pasiënte met lae HDL-vlakke maar geen KHS-voorkoms nie, het die meganisme van cholesterolverwydering ondersoek. Hulle bevind (met inkubasie van ^3H -cholesterolfibroblaste) dat Apo A-bevattende HDL-subfraksies tesame met LDL, die grootste bydrae tot die omgekeerde cholesterolvervoer lewer.

2.1.2.6 Verband tussen TC-, HDL-C- en LDL-C-vlakke

Gotto (1986) is van mening dat die beste lipiedaanwyser vir die ontwikkeling van KHS verkry word deur die verhouding van TC of LDL-C tot HDL-C-konsentrasies en TC:LDL-C te bepaal. Volgens Rossouw et al. (1985) het die verhouding teoreties 'n groter voorspelbare krag om KHS te ontwikkel as die waardes afsonderlik. Teen die einde van adolessensie en met die aanvang van volwassenheid, kom 'n gemiddelde LDL-C:HDL-C van 1:1 in gesonde persone voor. In primitiewe gemeenskappe verander dié verhouding relatief min tydens latere volwasse jare. Die verhouding van LDL-C:HDL-C in Westerse gemeenskappe neem egter merkwaardig toe. HDL-C-vlakke bly bykans onveranderd, maar die konsentrasies van LDL-C verhoog twee tot drie maal in die periode vanaf die laat tienerjare tot vroeë dertigs (Gotto, 1986).

2.1.2.7 Lipoproteïen (a)

Lp(a) is 'n cholesterolryke lipoproteïen wat in die lewer gesintetiseer word. Lp(a) bestaan onder meer uit 'n fraksie wat ooreenstem met die proteïen- en lipiedsamestelling van LDL-C, waaraan 'n addisionele proteïen, apoproteïen (a) deur middel van disulfiedbrûe gebind is. Besondere groot individuele variasies kom in Lp(a)-konsentrasies voor (Assmann, 1987). Vandag word verhoogde Lp(a)-konsentrasies as 'n onafhanklike risikofaktor vir KHS beskou (Kannel et al., 1987) en in besonder vir akute miokardiale infarksie (Rhoads et al., 1986) en aterosklerotiese toestande (Dahlén et al., 1986). Sterk korrelasies met ander serumlipiede is egter nog nie konsekwent bewys nie. 'n Homologie tussen Lp(a) en kringel 4 in plasminogeen (voorloper van die fibrinolitiese ensiem, plasmien) is aangetoon (McLean et al., 1987). Plasminogeenbindingsplekke kom wyd verspreid op vaskulêre selle voor wat trombolise bevorder deur die omskakeling van plasminogeen na plasmien te bevorder en plasmien teen inhibering te beskerm. Dit wil voorkom asof Lp(a) met plasminogeen vir bindingsplekke op endoteelselle kompeteer en die omskakeling van plasminogeen na plasmien (deur middel van weefselplasminogeenaktiveerder [tPA]) inhibeer (Hajjar et al., 1989). Dus, Lp(a) beskik skynbaar oor die vermoë om fibrinolitiese aktiwiteit te reguleer of met verhoogde konsentrasies fibrinolise te inhibeer (Mehrabian et al., 1990). Mehrabian et al. (1990) het bogenoemde moontlikheid ondersoek en aangetoon dat Lp(a) nie aterosklerose versnel deur middel van inhibisie van fibrinolise nie. Takada & Takada (1993) ondersteun laasgenoemde bevinding. Dit kom voor asof Lp(a)-konsentrasies nie deur dieetverandering beïnvloed word nie (Bimmerman, 1993; Kellerman, 1993).

2.1.3 ABNORMALE HEMOSTASE AS RISIKOFAKTOR VIR KHS

2.1.3.1 Inleiding

In die onderhawige studie is plasmafibrinogeen, 'n sleutelproteïen in die stollingsproses, en PAI-1, 'n belangrike ensiem in die fibrinolitiese sisteem, as risikofaktore vir KHS gemeet. Daarom sal daar in die onderstaande bespreking veral op hierdie proteïene gekonsentreer word. Die term **hemostase**

verwys na die prosesse betrokke om bloeding te beheer (Takada & Takada, 1993). Dit word in die sellulêre en humorale of stolling en fibrinolise gedeeltes verdeel (Rånby & Brändström, 1988). **Stolling** verwys na die vorming van stolsels, en **fibrinolise** na die afbraak of lise van stolsels. Verstourings in die hemostatiese balans kan trombose (klontvorming) of 'n bloedingsneiging soos hemofilie veroorsaak.

2.1.3.2 Die stollingskaskade

Die stollingsproses behels 'n ingewikkelde interaksie tussen serienproteases, protease-inhibeerders, ko-faktore, verskillende selle en selreseptore, die ekstrasellulêre matriks (ESM) en faktore soos bloedviskositeit en bloedvloeï (Loskutoff et al., 1989; Takada & Takada, 1993). Bloed vorm 'n stolsel sodra endoteelweefsel of sekere weefseloppervlakke in die liggaam beskadig word as gevolg van meganiese oorsake of aterosklerotiese plaak (Takada & Takada, 1993). Hierdie stolsel bestaan uit gegelatiniseerde plasmagedeeltes, saamgepakte bloedplaatjies en ander bloedselle betrokke by die proses (Miller, 1993). Die aktivering van bloedplaatjies resulteer in die aktivering van die stollingskaskade, wat in Figuur 2-2 skematies voorgestel word. Die stollingskaskade bestaan uit twee weë: die eerste **intrinsieke** weg (waarvan die elemente reeds in die bloed teenwoordig is) begin met die aktivering van faktor XI deur negatief-gelaaide oppervlakke. Die tweede weg staan bekend as die **ekstrinsieke** weg. Dit begin met die aktivering van faktor X deur 'n weefsellipoproteïen, weefseltromboplastien en faktor VII. Na die aktivering van faktor X is die twee weë dieselfde. Albei hierdie weë is outokatalities, selfbeherend en lei tot die vorming van trombien wat fibrinogeen na fibrienmonomere omskakel. Die fibrienmonomere polimeriseer om 'n jelagtige stolsel te vorm wat die geraamte van die uiteindelijke fibrientrombus is. Die proteïen, antitrombien III (AT III) inhibeer trombien, faktore IXa, XIIa, XIa, Xa, plasmien en kallikreïen (Verstraete & Verhaege, 1991; Takada & Takada, 1993).

2.1.3.3 Die fibrinolitiese sisteem

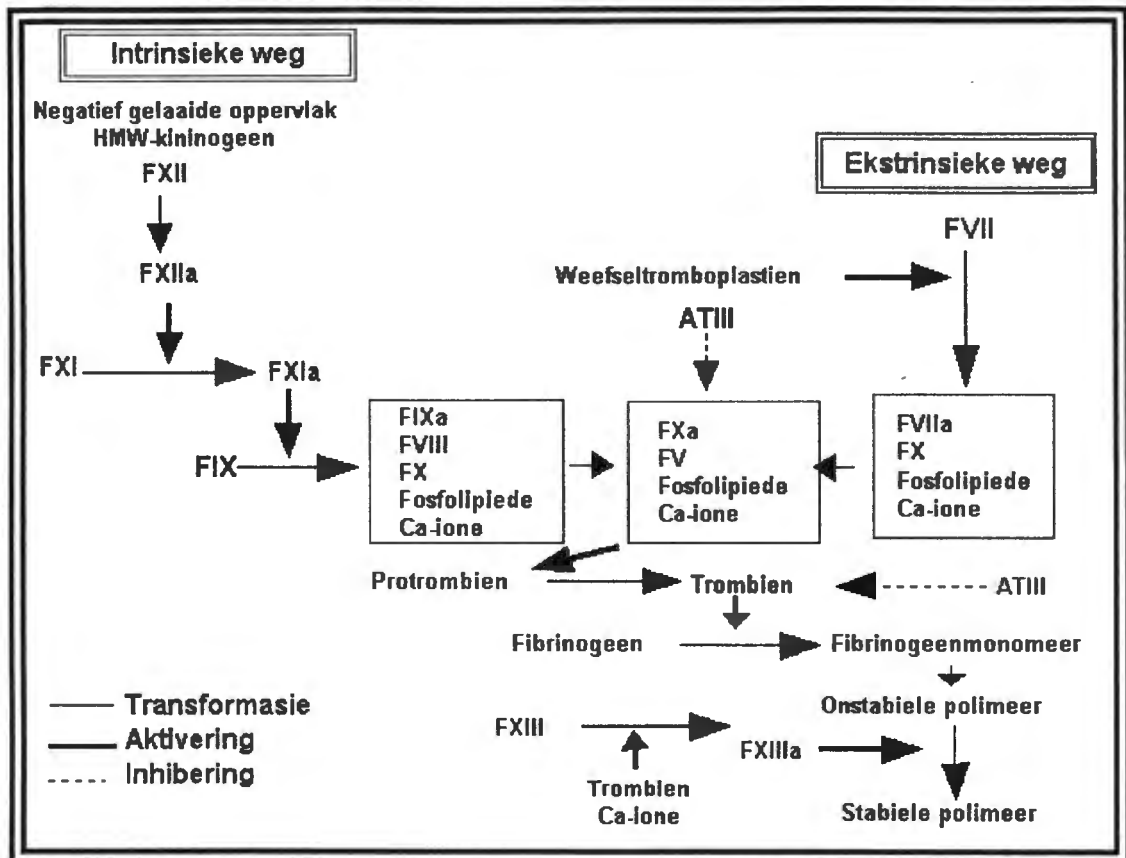
2.1.3.3.1 Inleiding

Bloed bevat 'n fibrinolitiese ensiemsisteem (Figuur 2-3) wat die vermoë besit om bloedklonte effektief op te los (Takada & Takada, 1993). Fibrinolise vorm 'n integrale deel van hemostase en hou die bloedvate vry van aterosklerotiese plaakvorming (Rånby & Brändström, 1988). Fibrinolise se drie belangrikste funksies kan soos volg opgesom word:

1. los fibrienstolsels op;
2. beheer (verklein) die grootte van die gevormde stolsels en
3. verwyder fibrien na die vaskulêre herstelproses.

Die sleutelensiem in die sisteem is die serienprotease plasmien, wat die stabiele fibrienpolimeer afbreek. Plasmien word uit die onaktiewe pro-ensiem, plasminogeen (wat deur

plasminogeenaktiveerders (PA) omgeskakel word na aktiewe plasmien) gevorm (Verstraete & Verhaege, 1991). Twee fisiologiese aktiveerders is verantwoordelik vir die omsetting van plasminogeen naamlik, weefselplasminogeenaktiveerder (tPA) wat deur endoteelselle gesintetiseer en afgeskei word en urokinase-aktiveerder (uPA) wat in menslike urien en plasma voorkom.



Figuur 2-2 Skematiese voorstelling van die stollingskaskade (saamgestel uit Verstraete, 1991; Dawson & Henney, 1992; Jerling, 1992)

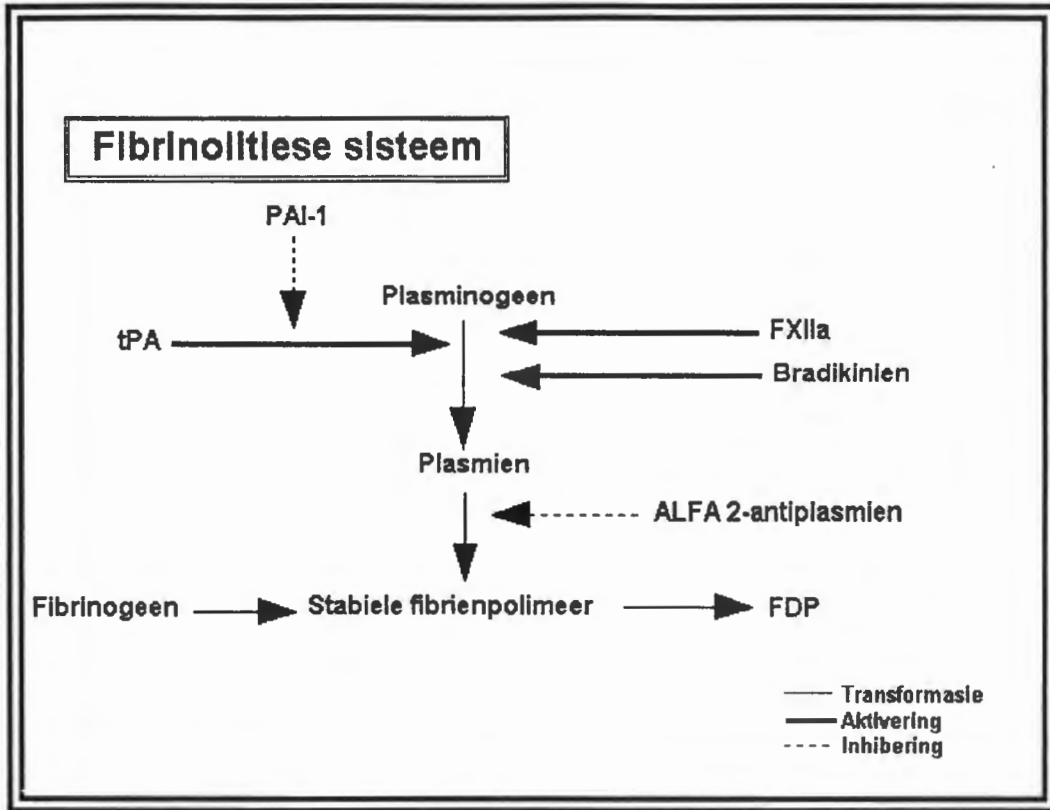
Afkortings:

FV - Faktor V	FXIII - Faktor XIII	FXIa - Faktor XI-aktiwiteit
FIX - Faktor IX	FX - Faktor X	FXa - Faktor X-aktiwiteit
FIXa - Faktor IX-aktiwiteit	ATIII - antitrombin III	FVIIa - Faktor VII-aktiwiteit
FXIIIa - Faktor XIII-aktiwiteit	FXI - Faktor XI	FXIIa - Faktor XII-aktiwiteit
FXII - Faktor XII	FVII - Faktor VII	HMW - hoë molekulêre gewig
FVIII - Faktor VIII		

2.1.3.3.2 Die beheer van fibrinolise

Fibrinolise word deur die spesifieke molekulêre interaksies tussen aktiveerders en inhibeerders van die sisteem gereguleer (Miller, 1993; Takada & Takada, 1993). Die resultaat van die balans tussen aktiveerders en inhibeerders staan as die fibrinolitiese kapasiteit bekend (Vague et al., 1986). Die lewer metaboliseer en elimineer die hoofkomponente van die sisteem en beïnvloed dus die plasmavlakke daarvan (Verstraete & Verhaege, 1991).

Die belangrikste inhibeerder van die fibrinolitiese sisteem is volgens Loskutoff et al. (1989) plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1 (PAI-1), 'n relatiewe onstabiele molekule wat in beide die aktiewe en latente vorms voorkom. PAI-1 word in afdeling 2.1.3.6 in groter besonderhede bespreek.



Figuur 2-3 Skematiese voorstelling van die fibrinolitiese sisteem
 (saamgestel uit Collen & Lijnen, 1990; Jerling, 1992)

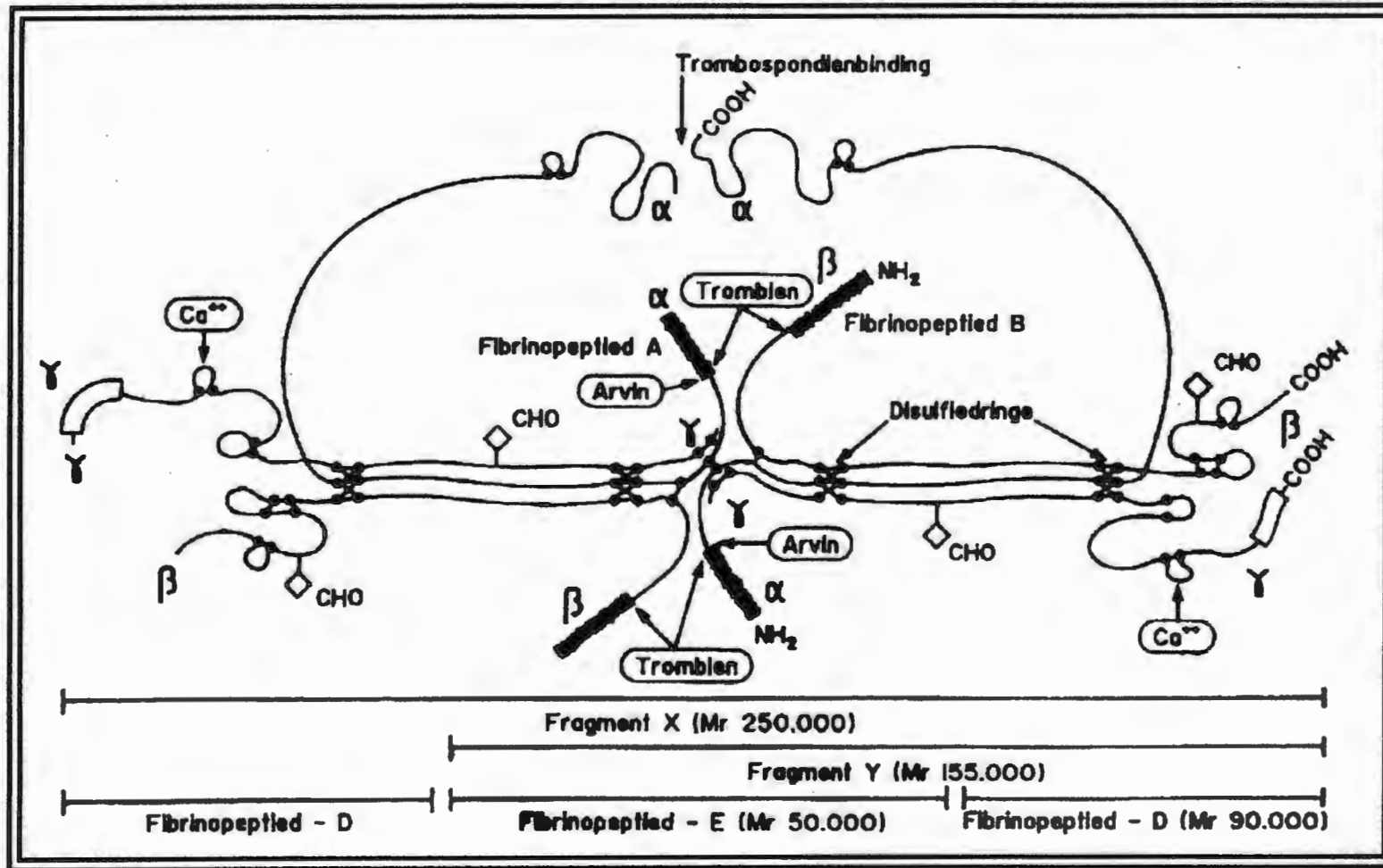
Afkortings:

- tPA - weefselplasminogeenaktiveerder
- PAI-1 - plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1
- FXIIa - faktor XII-aktiwiteit
- FDP - fibrinogeen-degraderings/afbraakprodukte

2.1.3.4 Fibrinogeen

2.1.3.4.1 Struktuur en sintese

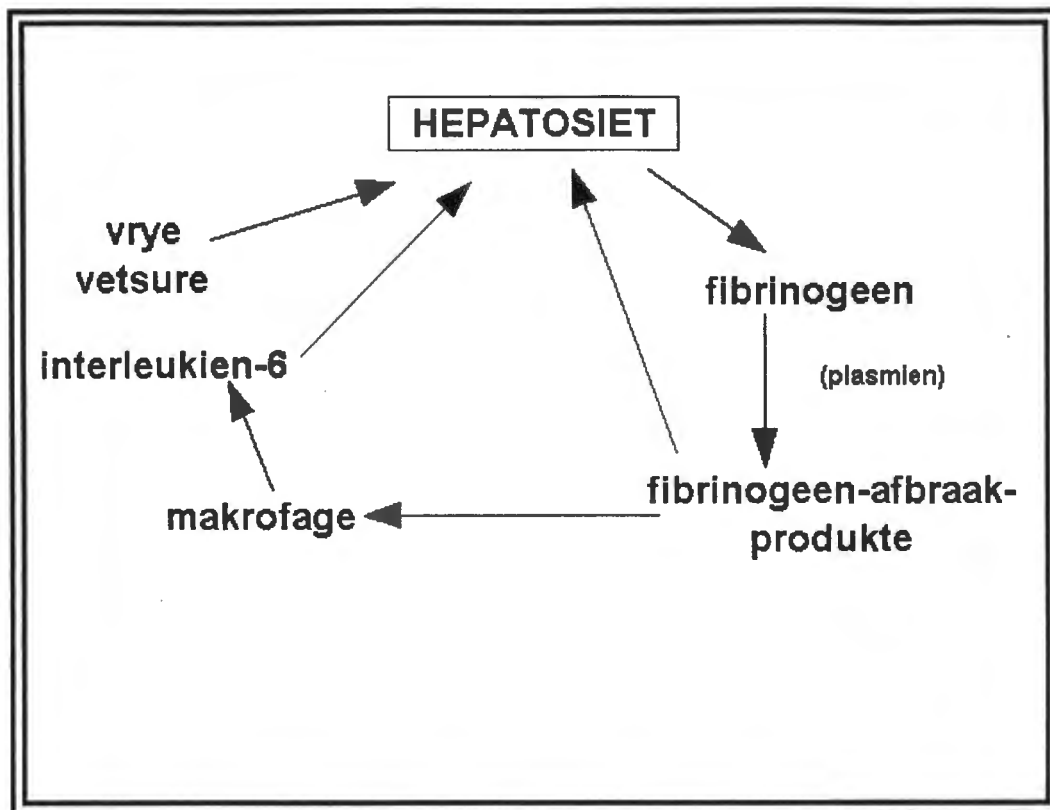
Menslike fibrinogeen is 'n oplosbare glikoproteïen met 'n molekulêre gewig van 340 000 dalton. Dit word hoofsaaklik in die lewer gesintetiseer en die biologiese halfleeftyd is ongeveer 100 ure. Die fibrinogeenmolekule besit 'n simmetriese dimeriese struktuur met drie verskillende polipeptiedkettings wat deur middel van disulfiedbrûe verbind is (Dippel, 1992). 'n Skematiese voorstelling van die molekulêre struktuur van fibrinogeen word in Figuur 2-4 gegee. Fibrinogeen is 'n akute-faseproteïen en die plasmakonsentrasies daarvan verhoog sodra inflammasie, infeksie, trauma of stres teenwoordig is (Cook & Ubben, 1990). In Figuur 2-5 word die regulering van fibrinogeensintese skematies voorgestel. Dit word deur 'n terugvoermeganisme van plasmafibrinogeenafbraakprodukte en sitokiene (deur makrofage geproduseer) beheer (Emst, 1994).



Figuur 2-4 Molekulêre struktuur van fibrinogeen
(saamgestel uit Cook & Ubben, 1990; Veldman, 1993)

Afkortings:

Ca ²⁺ - Kalsiumione	α - Alfa- kettings	β - Beta- kettings	CHO - koolhidrate	Mr - Molekulêre massa
-----------------------------------	-----------------------	-----------------------	----------------------	-----------------------



Figuur 2-5 Skematiese voorstelling van die regulering van fibrinogeensintese (aangepas Dippel, 1992)

2.1.3.5 Faktore wat fibrinogeenvlakke beïnvloed

- Genetiese faktore

Verskeie navorsingsgroepe (Hamsten et al., 1987; Humphries et al., 1987; Green & Humphries, 1989) dui aan dat fibrinogeenvlakke in 'n hoë mate (20-50%) geneties bepaal word. Die DNA-polimorfe in die geen wat kodeer vir β -fibrinogeen beïnvloed blykbaar fibrinogeenkonsentrasies (Humphries et al., 1987).

- Omgewingsfaktore

Sekere omgewingsfaktore soos rook van tabak (Thomas et al., 1990), oorgewig (Hamsten et al., 1987), ander KHS-risikofaktore (Lee et al., 1990), stres en sosiale faktore kan ook vir die variasie in fibrinogeenvlakke verantwoordelik wees (Dippel, 1992). In Tabel 2-4 word die faktore wat fibrinogeen beïnvloed opgesom.

2.1.3.5.1 Funksies van fibrinogeen

Buiten fibrinogeen se rol as 'n akute-faseproteïen en stollingsfaktor, vervul dit ook ander funksies. Dit is 'n essensiële ko-faktor vir plaatjie-aggregasie, 'n beslissende faktor vir bloedvloei en 'n stimulant van gladdespierselaggregasie en -vermenigvuldiging (Cook & Ubben, 1990; Ernst, 1994).

Tabel 2-4 Faktore wat fibrinogeenkonsentrasies beïnvloed

↑ FIBRINOGEEN	
FAKTORE	VERWYSING
<ul style="list-style-type: none"> • ↑ TC, LDL-C, Lp(a) • ↑ vastende glukosevlakke • ↑ vastende insulienvlakke • ↓ fisiese aktiwiteit • ↓ sosio-ekonomiese klas • ↑ liggaamsgewig • vetsug • ↑ LGI • ↑ velvoumetings • ↑ ouderdom • diabetes mellitus • menopouse • vroulike geslag • nie-blanke ras • spanning • dieet ↑ in koolhidrate • hipertensie • sigareetrok • OKM • genetiese faktore • leukosietelling 	<ul style="list-style-type: none"> • Ernst & Resch, 1993 • Kannel et al., 1987 • Ernst & Resch, 1993 • Cook & Ubben, 1990 • Markowe et al., 1985 • Ernst & Resch, 1993 • Ernst, 1990 • Balleisen et al., 1985 • Meade, 1981 • Balleisen et al., 1985 • Kannel et al., 1987 • Ernst & Resch, 1993 • Folsom et al., 1992 • Folsom et al., 1992 • Markowe et al., 1985 • Ernst & Resch, 1993 • Stone & Thorp, 1985 • Ernst & Resch, 1993 • Meade, 1981 • Hamsten et al., 1987 • Ernst & Resch, 1993

↓ FIBRINOGEEN	
FAKTORE	VERWYSING
<ul style="list-style-type: none"> • ↑ etanoliname • ↑ oefening • ↑ HDL-C • ↑ inname van POVS • manlike geslag • blanke ras • genetiese faktore 	<ul style="list-style-type: none"> • Ernst & Resch, 1993 • Ernst & Resch, 1993 • Ernst & Resch, 1993 • Ernst & Resch, 1993 • Folsom et al., 1992 • Folsom et al., 1992 • Hamsten et al., 1987

Afkortings:

POVS - poli-onversadigde-vetsure
 ↓ - afname/verlaagde

↑ - toename/verhoogde
 LGI - liggaamsgewig-indeks

OKM - orale kontraseptiewe middels

2.1.3.5.2 Fibrinogeen as risikofaktor vir KHS

Prospektiewe epidemiologiese studies het die afgelope paar jaar die verwantskap tussen verskeie hemostatiese faktore soos fibrinogeen, en KHS aangetoon. Van hierdie studies is die Göteborg-studie (Wilhelmsen et al. 1984), Leigh-studie (Stone & Thorp, 1985), Northwick Park Heart-studie (Meade et al., 1986), Framingham-studie (Kannel et al., 1987) die PROCAM-studie (Balleisen et al., 1987) en die Caerphilly/Speedwell-studie (Yarnell et al., 1991). In die getabelleerde studies (kyk

Tabel 2-5) het fibrinogeen 'n voorspelbare waarde vir die voorkoms van miokardiale infarksie en serebrovaskulêre toestande gehad. Hierdie verwantskappe was onafhanklik van die voorkoms en verspreiding van ander kardiovaskulêre risikofaktore soos TC, hipertensie, rook, diabetes en oorgewig (Dippel, 1992). Die epidemiologiese data word ondersteun deur verskeie kliniese en eksperimentele studies wat 'n verband tussen plasmafibrinogeen en KHS en miokardiale infarksie aangetoon het (Hamsten et al., 1987; Ernst, 1990; Ernst & Resch, 1993).

Die verwantskap tussen fibrinogeen en ander KHS-risikofaktore en vaskulêre toestande word in Tabel 2-5 opgesom. 'n Positiewe korrelasie tussen fibrinogeen en TC, TG (Simpson et al., 1983), LDL-C en lae HDL-C-vlakke (Ernst & Resch, 1993) kom voor. In pasiënte met hipertriglisieridemie ontstaan 'n neiging tot verhoogde stollingskapasiteit as gevolg van hiperfibrinogenemie en verlaagde fibrinolitiese aktiwiteit (Simpson et al., 1983). Aterogeniese effekte van hiperlipidemie is dus nie net die direkte gevolg van hiperlipidemie (hoë TG, LDL-C, lae HDL-C) (Moller & Kristensen, 1991) nie, maar kan ook indirek via interaksie van die verhoogde lipiede met die stollingsstelsel ontstaan (Hunt, 1990). Daar bestaan ook 'n verband tussen fibrinogeen en onder meer diabetes mellitus (Kannel et al., 1990), hipertensie (Stone & Thorp, 1985), ouderdom (Kannel et al., 1987), psigo-sosiale faktore soos stres (Jem et al., 1989), liggaamsgewig-indeks (LGI) (Lee et al., 1990), fisiese onaktiwiteit (Moller & Kristensen, 1991), vastende seruminsulien- (Folsom et al., 1992) en glukosevlakke (Ernst & Resch, 1993) (kyk Tabel 4-2 vir ander verbande). Verhoogde fibrinogeenvlakke bevorder die vermenigvuldiging van gladdespierselle (Naito et al., 1990) en versnel die opname van LDL-C en ander lipiede deur die arteriewand (Smith & Staples, 1981).

Uit bovermelde studies tree die rol van fibrinogeen in koronêre hartsiektes (Ernst, et al., 1990), beroertes (Eisenberg, 1966), perifere arteriële siektes en aterotrombotiese siektes na vore (Fowkes et al., 1992). Fibrinogeen is dus duidelik in ateriosklerotiese toestande verhoog (Ernst, 1994) en is 'n onafhanklike risikofaktor vir KHS. Daar bestaan tans geen universele meetmetode vir fibrinogeen nie en standaardisering daarvan is nodig, aangesien fibrinogeenwaardes volgens die tegniek wat gebruik is kan wissel (Ernst, 1994).

2.1.3.5.3 Meganisme waardeur fibrinogeen tot KHS bydra

Daar bestaan steeds 'n groot mate van onsekerheid oor die meganisme waardeur fibrinogeen ateriosklerose bevorder. Die hemoreologiese uitwerking van hiperfibrinogenemie kan op verskillende vlakke 'n uitwerking hê. 'n Hiperkoaguleerbare toestand bevorder trombose en aterogenese (Ernst & Resch, 1993) en aangesien fibrinogeen 'n groot invloed op hemostase het (Ernst, 1994), kan hier 'n verband bestaan. Die studies in Tabel 2-5 bevestig hierdie stelling.

Fibrinogeen speel 'n baie groot rol in plasmaviskositeit en veroorsaak omkeerbare rooibloedsel-aggregasie. Albei hierdie faktore laat die tempo van bloedvloei afneem (Ernst & Resch, 1993). Plaatjie-hiperaggregasie het 'n oorsaaklike rol in aterogenese. Fibrinogeen bind aan die reseptore op plaatjie-membrane en bevorder aterogenese en die aggregasie-proses.

Tabel 2-5 Langtermynstudies wat die verwantskap tussen plasmafibrinogeen en kardiiovaskulêre toestande aandui (saamgestel uit Ernst & Resch, 1993; Vorster & Venter, 1994)

STUDIE	AANTAL PROEF-PER-SONE	GEMIDDELDE OUDERDOM MET AANVANG (JARE)	DUUR VAN STUDIE (JARE)	EINDPUNTE GEMEET(*)	AANTAL MET OF SONDER EINDPUNTE	GEMIDDELDE FIBRINOGEEN (g/L) BETEKENISVOL GEASSOSIEER MET EINDPUNTE	METODE VAN BEPALING VAN FIBRINOGEEN	VERWYSING
Göteborg	792	54	13.5	Beroerte MI Geen eindpunt	37 92 608	3.70 3.56 3.30	Spektrofotometries	Wilhelmsen et al., 1984
Leigh	297	58.4(40-69)	0.1-16.1	MI Geen eindpunt	40 257	3.92 3.13	Nefelometries	Stone & Thorp, 1985
Northwick Park	1511	52(40-64)	7.3-13.5	Noodlottige MI MI Geen eindpunt	68 60 1280	3.13 3.22	Gravimetries	Meade et al., 1986
Framingham	1315	55(47-79)	12	KHS Beroerte	241 92	2.90 >3.10	Spektrofotometries	Kannel et al., 1987
PROCAM	2187	(40-65)	4	KHS Geen eindpunt	55	2.86 2.62	Clauss	Balleisen et al., 1987
Caerphilly / Speedwell	4641	(45-63)	5	Noodlottige MI MI EKG-bepaalde MI	25 95 27	Moontlikheid van kardiiovaskulêre toestand: 4.1 in die boonste vyfde verspreiding	Nefelometries; Clauss	Yarnell et al., 1991

Afkortings:

MI - miokardiale infarksie

EKG - elektrokardiogram

Beide fibrinogeen en fibrinoogeenafbraakprodukte stimuleer gladdespiersevermenigvuldiging en -migrasie (Smith et al., 1990). Hierdie effek toon aan dat fibrinogeen moontlik in die vroeë stadiums van plaakvorming betrokke kan wees (Ernst & Resch, 1993). Fibrinogeen is ook direk in aterosklerotiese vaskulêre letsels geïntegreer, waar dit na fibrien en fibrinoogeenafbraakprodukte omgeskakel word en aan LDL-C bind en meer fibrinogeen isoleer (Smith et al., 1990).

Fibrinogeen is 'n akute-fase-proteïen. Aterosklerose toon sekere ooreenkomste met die inflammatoriese proses. Witbloedseltellings is byvoorbeeld verhoog in aterosklerose (Ernst et al., 1987). Dit is dus teoreties moontlik dat die aanvang van aterosklerose tot 'n matige inflammasie kan lei, wat akute-fase proteïenkonsentrasies verhoog (Kannel et al., 1992). Die Caerphilly/Speedwell-studie lewer uitgebreide bewyse van die patofisiologiese rol van leukosiete in KHS (Yarnell et al., 1991). Fibrinogeen kan dus nie noodwendig as oorsaaklike risikofaktor beskou word nie, maar as risikofaktor vir KHS dien (Ernst, 1994).

Daar bestaan tans geen medikasie (of metode) om fibrinogeen effektief en selektief te verlaag nie. Farmakologiese middels soos die fibrate verlaag fibrinogeen, maar ook ander bloedlipiede wat dit dus nie moontlik maak om fibrinogeen onafhanklik te bestudeer nie (Ernst, 1994). Alhoewel baie kernvrae nog onbeantwoord is, is fibrinogeen 'n sterk, onafhanklike risikofaktor wat in die identifisering van individue vir KHS in aanmerking geneem behoort te word (Vorster & Venter, 1993). In Suid-Afrika kom 'n hoë voorkoms van KHS in verskeie populasiegroepe voor. Navorsing behoort op die identifisering van die invloed van sekere lewenstyle op fibrinogeen te fokus, ten einde die voorkoming en behandeling van KHS te bevorder (Vorster & Venter, 1993).

2.1.3.6 Plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1

2.1.3.6.1 Inleiding

Sedert die navorsingsgroep van Chmielewska in 1983 die eerste maal die ontstaan van plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1 (PAI-1) geïdentifiseer het (Chmielewska et al., 1983), neem die bewyse vir die proteïen se betrokkenheid by die regulering van die fibrinolitiese sisteem geweldig toe (Dawson & Henney, 1992). Epidemiologiese navorsing dui daarop dat verhoogde PAI-1-aktiwiteit hipofibrinolise tot gevolg kan hê, wat op sy beurt weer met siektes soos diep veneuse trombose, KHS, miokardiale infarsie en diabetes mellitus geassosieer word (Dawson & Henney, 1992).

PAI-1 is self een van die mees gereguleerde komponente van die fibrinolitiese sisteem. Veranderinge in PAI-1-aktiwiteit, natuurlik of eksperimenteel geïnduseer, ontwig die normale fibrinolitiese sisteem en kan tot merkwaardige verhogings of verlaginge in die netto fibrinolitiese aktiwiteit lei (Loskutoff et al., 1989). Die sirkadiese variasie in die voorkoms van hartaanvalle en miokardiale infarsie kan moontlik aan die hoë koaguleerbaarheid en geassosieerde PAI-1-vlakke in die oggende en lae fibrinolitiese aktiwiteit toegeskryf word (Takada & Takada, 1993).

2.1.3.6.2 Struktuur

PAI-1 is 'n serienproteaseinhibeerder (molekulêre massa = 50 000 dalton) en toon 30% homologie met beide α 1-proteïenase-inhibeerder en ATIII (Loskutoff et al., 1989). Die volwasse PAI-1-molekuul bestaan uit 379 aminosure en het 'n valien by die NH₂-terminaal (Loskutoff et al., 1989). Geen sisteïenresidue kom in die enkelketting-glikoproteïen voor nie (Takada & Takada, 1993) en dit mag verklaar waarom chemiese reduksie geen invloed daarop het nie (Loskutoff et al., 1989). Die afwesigheid van stabiliserende disulfiedbande suggereer dat PAI-1 saam met die omgewing verander (Loskutoff et al., 1989). Dit bied ook moontlik 'n verklaring vir die onstabiliteit van PAI-1 in oplossing, asook die vermoë om latente PAI-1 na die aktiewe inhibeerder om te skakel met behandeling met denaturante (Loskutoff et al., 1989).

PAI-1 kom in twee vorms in die plasma voor, naamlik: 'n aktiewe 200 000 dalton gedeelte en die latente 50 000 dalton vorm. Die 200 000 dalton gedeelte is 'n kompleks tussen PAI-1 en 'n bindingsproteïen (Rånby & Brändström, 1988). Die onaktiewe vorm reageer nie met tPA of uPA nie. Die latente vorm kan wel *in vitro* deur stowwe soos SDS (natriumdodesielsulfaat), ureum en guanidien HCl geaktiveer word, waardeur 'n konformasieverandering plaasvind en die PAI-1-aktiwiteit van die molekuul verlore gaan (Sprengers & Kluff, 1987). Inaktivering (uitgesonder die kompleksvorming met PA) kom op twee wyses voor: 'n vinnige en stadige inaktivering (Sprengers & Kluff, 1987). Ongeveer 60% van die PAI-aktiwiteit wat in normale menslike plasma voorkom is PAI-1. Die oorblywende 40% maak deel uit van die PA-bindende proteïene (Sprengers & Kluff, 1987).

2.1.3.6.3 PAI-1-sintese en -opberging

PAI-1 word in spoorhoeveelhede in die plasma aangetref en dit bemoeilik dus die analisering daarvan. In selkulture kom hoër PAI-1-konsentrasies voor en die tempo van sintese kan hier eksperimenteel gemanipuleer word (Loskutoff et al., 1989). Die isolering van PAI-1 in selkulture vergemaklik dus die bestudering daarvan. PAI-1 word in 'n wye verskeidenheid selkulture aangetref wat endoteelselle, bloedplaatjies, megakariosiete, polimorfe neutrofiele, makrofages (Simpson et al., 1991), gladde spierselle (Knudsen, 1987), granulosa selle (Ny et al., 1985), mesoteelselle (Rheinwald et al., 1987) asook die lewer en milt (Simpson et al., 1991) insluit. Volgens 'n oorsigartikel deur Sprengers & Kluft (1987) word PAI-1 deur endoteelselle, menslike hepatosiete (in kultuur), granulosa selle, menslike longfibroblaste, die melanoom sellyn en deur gladde vaskulêre spierselle gesintetiseer. Die PAI-1 word in 'n aktiewe vorm deur endoteelselle gesintetiseer (Sprengers & Kluft, 1987). *In vitro* kan verskeie selle gestimuleer word om PAI-1 te produseer. Verdere studies is egter nodig om die *in vivo* produksie te bepaal (Loskutoff et al., 1989).

Die ekstrasellulêre matriks (ESM) is betrokke by weefselherstel, selvashegting en -migrasie. Die ESM dien as "stoor" vir aktiewe PAI-1 wat waarskynlik die komponente in die ESM teen PA-gemedieerde afbraak beskerm (Loskutoff et al., 1989).

Verskeie stowwe is bekend vir die rol wat dit in die regulering van biosintese speel. Dit sluit onder meer endotoksien (lipopolisakkariede) (Colucci et al., 1985), verskeie groeifaktore, sitokiniene (Yong et al., 1991) en sommige hormone (Loskutoff et al., 1989) in. 'n Opsomming van die regulering van biosintese is in Figuur 2-6 geïntegreer.

2.1.3.6.4 Regulering van PAI-1-aktiwiteit en vrystelling

In 'n groeimedium is PAI-1 relatief onstabiel met 'n halfleeftyd van 3 ure terwyl PAI-1 in die ESM oor 'n tydperk van 24 uur by 37°C aktief en stabiel is. Dit het die vermoede laat ontstaan dat PAI-1 teen inaktivering deur proteïene gestabiliseer kan word in die ESM (Mimuro et al., 1987). Die molekule wat aktiewe PAI-1 bind, is geïdentifiseer as vitronektien en het 'n stabiliserende effek op PAI-1 (Declerck et al., 1988). 'n Verskeidenheid molekule is in staat om die netto fibrinolitiese aktiwiteit te verander deur die effekte wat dit op PAI-1 het. Dit sluit stabiliserende stowwe, direkte inaktiverende molekule en stowwe wat vir die omskakeling vanaf 'n latente na 'n aktiewe vorm verantwoordelik is, in (Loskutoff et al., 1989). Aangesien dit nie van direkte belang in die onderhawige studie is nie, word slegs 'n opsomming van die faktore wat PAI-1-aktiwiteit beïnvloed in Figuur 2-6 gegee.

Fisiologiese konsentrasies trombin besit die vermoë om PAI-1 vanaf bloedplaatjies vry te stel. Volgens Loskutoff et al. (1989) word die PAI-1 in die plaatjies gestoor en daarvandaan vrygestel soos dit benodig word. Die vrystelling van PAI-1 vanuit bloedplaatjies tydens die plaatjie-aggregasie mag fibrienneerlegging bevorder en plasmienneerlegging beperk. Dit beskerm dus die gevormde klont teen voortydige afbraak. Sommige inhibeerders van proteïensintese soos trombin, interleukien-1 of lipopolisakkariede blokkeer die vrystelling van PAI-1 (Loskutoff et al., 1989). Na alle waarskynlikheid word PAI-1 uit intrasellulêre poele of uit die ESM van die vaskulêre veneuse afsluiting vrygestel

(Loskutoff et al., 1989). 'n Opsomming van die stowwe wat PAI-1 vrystelling beïnvloed word in Figuur 2-6 aangedui.

Regulering van PAI-1 uitdrukking vind op transkripsionele vlak plaas. Baie van die reguleerders van PAI-1 beheer dit deur middel van die tempo van geentranskripsie (Dawson & Henney, 1992). Die genetika rondom PAI-1 word in 'n oorsigartikel deur Dawson & Henney (1992) volledig uiteengesit. PAI-1-vlakke word deur beide genetiese (Dawson & Henney, 1992) en omgewingsfaktore soos gewigsverlies en die dieet (Hamsten et al., 1987; Juhan-Vague et al., 1989; Huisveld et al., 1990) gereguleer (Mehrabian et al., 1990), soos in Figuur 2-6 aangetoon.

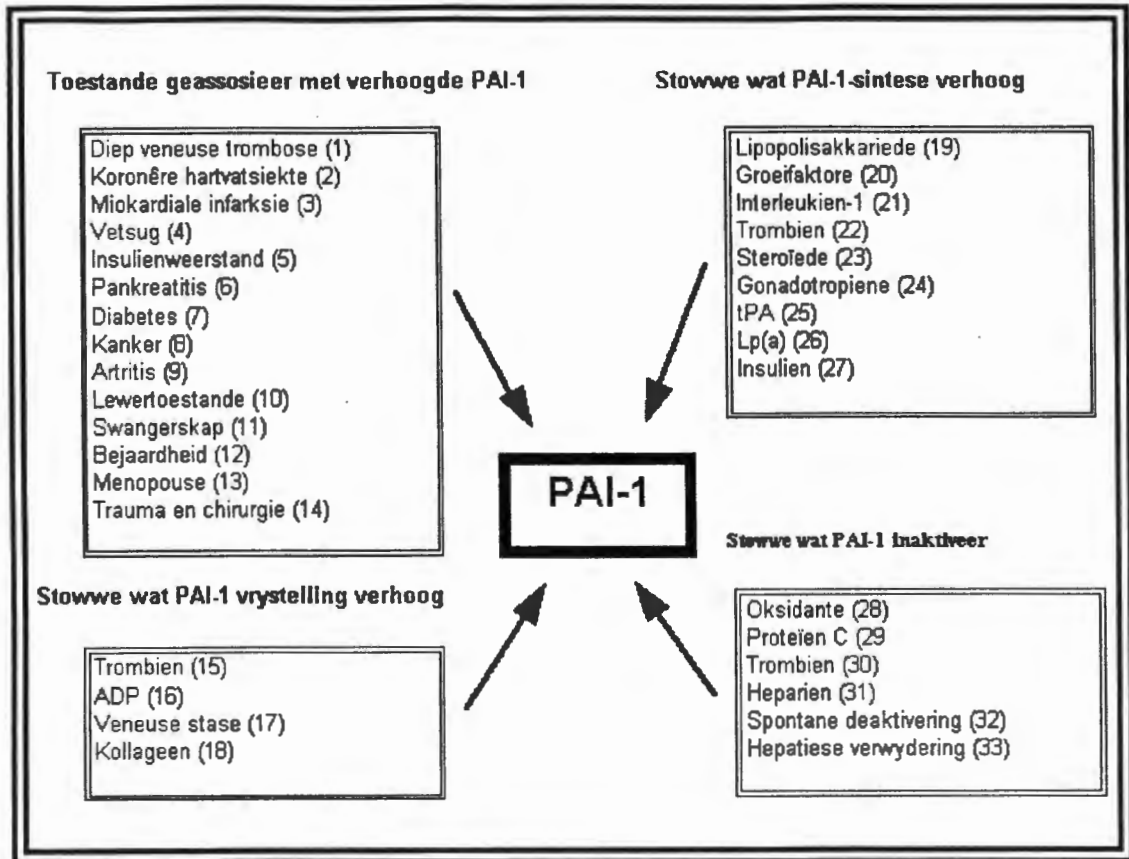
2.1.3.6.5 Funksies van PAI-1

Daar is reeds ten minste vier immunologies-onderskeibare PAI-molekule beskryf (Collen, 1986):

- **PAI-1:** is 'n "vinnige" inhibeerder van tPA en word ook die endoteelselinhibeerder genoem (Kruithof et al., 1984);
- **PAI-2:** word uit die plasenta en monosiet/makrofaag-weefselkulture geïsoleer (Kruithof et al., 1986);
- **PAI-3:** 'n uPA wat eerste in urien aangetoon is en ook in die bloed voorkom (Stump et al., 1986) en
- **Protease-
neksien:** inhibeer trombien, plasmien en tripsien wat deur gekweekte fibroblaste geproduseer is en vorm SDS-stabiele komplekse met urokinase *in vitro* (Scott & Baker, 1983).

Van die vier geïdentifiseerde vorms van PAI (Loskutoff et al., 1989) besit PAI-1 die vernaamste funksie met die inhibering van tPA en uPA (Grulich-Henn & Muller-Berghaus, 1989). PAI-1 mag 'n belangrike rol in die regulering van beide lokale en sistemiese fibrinolitiese aktiwiteit speel, asook in die beheer van die ekstravaskulêre plasminogeenaktivering.

Die werking van PAI-1 is veral belangrik in die hemostaseproses, maar speel ook 'n rol in weefselherstel en selvermenigvuldiging (Sprengers & Kluft, 1987). PAI-1 reageer met beide uPA en tPA en resulteer in die vorming van SDS-stabiele komplekse met 'n hoë molekulêre gewig (Sprengers & Kluft, 1987). Sommige proteïene (trombien en proteïen C) inaktiveer inhibeerders deur middel van 'n direkte effek (Sprengers & Kluft, 1987). Dit blyk asof inhibering ook deur middel van die lewer gereguleer kan word (Sprengers & Kluft, 1987). Die moontlike rol wat insulien in die meganisme van werking van PAI-1 kan speel, word vervolgens bespreek.



Figuur 2-6 Die regulering van PAI-1
(verkry uit Jerling, 1992)

Afkortings:

ADP - adenosindifosfaat

tPA - weefselplasminogeen-aktiveerder

Verwysings:

1 Paramo et al., 1985	12 Kruithof, 1987	23 Loskutoff et al., 1986
2 Rydzewski et al., 1990	13 Heinrich et al., 1992	24 Ny et al., 1985
3 Almér & Öhlin, 1987	14 Kluff, 1985	25 Fuji et al., 1990
4 Vague et al., 1987	15 Kruithof et al., 1986	26 Etingin et al., 1991
5 Vague et al., 1986	16 Kruithof et al., 1986	27 Alessi et al., 1988
6 Juhan-Vague et al., 1984	17 Kruithof, 1987	28 Carrell & Travis, 1985
7 Auwerx et al., 1988	18 Kruithof et al., 1986	29 De Fouw et al., 1987
8 Juhan-Vague et al., 1984	19 Emeis & Kooistra, 1986	30 De Fouw et al., 1987
9 Mussoni et al., 1990	20 Fuji et al., 1989	31 Ehrlich et al., 1991
10 Juhan-Vague et al., 1984	21 Emeis & Kooistra, 1986	32 Levin & Santell, 1987
11 Kruithof, 1987	22 Van Hinsbergh et al., 1987	33 Paramo et al., 1985

2.1.3.6.6 PAI-1 en ander risikofaktore vir KHS

Verhoogde PAI-1-aktiwiteit word met verskeie kliniese toestande (kyk Figuur 2-6) geassosieer, waarvan die verwantskap met kardiovaskulêre toestande soos trombose van die diep venes (Paramo et al., 1985), herhaalde miokardiale infarsie (Hamsten et al., 1985) en koronêre aterosklerose van groot belang is (Hamsten et al., 1987; Juhan-Vague et al., 1991; Dawson & Henney, 1992). Verhoogde PAI-1-vlakke word ook met ander risikofaktore vir KHS geassosieer (Juhan-Vague et al., 1989; Mussoni et al., 1990). Die belangrikste hiervan word nou kortliks bespreek.

- **PAI-1 en insulien**

Volgens Haverkate (1990) speel insulien 'n groter rol in die ontwikkeling van trombose as PAI-1-aktiwiteit. Verhoogde PAI-1-konsentrasies, hiperinsulinemie en insulienweerstand word met mekaar, KHS (Juhan-Vague et al., 1989) en vetsug geassosieer (Landin et al., 1990). Die korrelasies tussen PAI-1 en LGI, middel-heupverhouding en TG hang grootliks af van die verband tussen PAI-1 en insulien (Juhan-Vague et al., 1991).

Volgens Juhan-Vague et al. (1987) is abnormale insulienfunksie verantwoordelik vir die verlaagde fibrinolitiese aktiwiteit en verhoogde PAI-1-vlakke wat in pasiënte met nie-insulien afhanklike diabetes mellitus (NIDDM), hipertensie en vetsug voorkom (Alessi et al., 1988). Die meganisme van regulering van PAI-1-konsentrasies deur middel van insulien kan deur direkte stimulering van PAI-1-sekresie en vrystelling veroorsaak word of indirek deur insulien se invloed op plasmalipoproteïene (Olefsky et al. 1974; Juhan-Vague et al., 1991). Verskeie studies het nou aangetoon dat insulien in staat is om PAI-1-sekresie in menslike hepatoma selle (HEPG2) en primêre hepatosiete te verhoog (Dawson & Henney, 1992). 'n Direkte effek van insulien op PAI-1-vlakke deur verhoogde sekresie vanaf die lewer is dus moontlik (Alessi et al., 1988). Insulien stimuleer egter nie PAI-1 op die vlak van endoteelselle nie (Alessi et al., 1988).

'n Akute toename in een van beide endogene of eksogene insulien (Juhan-Vague & Vague, 1991) verhoog nie PAI-1-konsentrasies betekenisvol in mense nie. 'n Mens kan dus veronderstel dat insulien eerder 'n indirekte rol in PAI-1-regulering het. Plasma-PAI-1-konsentrasies en insulien word dus nie direk met mekaar in verband gebring nie (Juhan-Vague et al., 1991). Aangesien insulien hepatiese VLDL-TG-sintese stimuleer (Stiko-Rahm et al., 1990) en VLDL-TG PAI-1-sekresie in menslike umbikale vene endoteelselle (HUVEC) stimuleer (Stiko-Rahm et al., 1990), ontstaan die moontlikheid dat VLDL-TG die direkte bemiddelaar van PAI-1-sekresie kan wees (Racchah et al., 1993). Insulien stimuleer nie HUVEC nie, moontlik as gevolg van 'n wanverhouding tussen die hoeveelhede en affiniteit van insulienreseptore tussen hepatosiete en endoteelselle (Racchah et al., 1993).

Teenstrydige resultate tussen *in vivo* en *in vitro* eksperimentele navorsing van insulien se effek op PAI-1 is verkry (Dawson & Henney, 1992). 'n Moontlike verklaring is dat selkulture 'n insulienweerstandbiedende toestand naboots (Juhan-Vague et al., 1991). Die hipotese vind steun in die feit dat HEPG2 selle defektiewe reseptore besit (Williams & Olefsky, 1990).

Ter opsomming blyk dit dus dat PAI-1-vlakke onafhanklik is van insulien in die afwesigheid van insulienweerstandbiedende toestande. PAI-1-sintese in hepatosiete en endoteelselle kan wel tydens lipiedabnormaliteite en insulienweerstand beïnvloed word. Insulienweerstand kan deur sekere medikasie, oefening en die dieet gewysig word (Kluft et al., 1992). Die normalisering van PAI-1 deur insulienweerstand te verminder mag aterotrombose vertraag en KHS voorkom (Juhan-Vague et al., 1991).

- **PAI-1 en hipertriglisieridemie**

Die rol van PAI-1 in hepatiese lipoproteïene is reeds in 2.1.3.6.6 bespreek. Raccach et al. (1993) ondersoek PAI-1 in normale gewig en oorgewig pasiënte met endogene hipertriglisieridemie. Hulle bevind normale PAI-1-aktiwiteit in hipercholesterolemiese en normale gewig hipertriglisieridemiese pasiënte, maar verhoogde PAI-1 in hipertriglisieridemiese vetsugtige pasiënte. Vetsugtige persone besit nie noodwendig hoë PAI-1-aktiwiteit nie (Raccach et al., 1993). Die verwantskap tussen TG en PAI-1-vlakke mag moontlik verklaar word deur die direkte meganisme waar VLDL aan die Apo B.E reseptor van die endoteelselle bind, en PAI-1-sintese en -vrystelling veroorsaak (Stiko-Rahm et al., 1990). Sirkulerende VLDL is egter nie die enigste bepaler van verhoogde PAI-1-konsentrasies in hipertriglisieridemiese pasiënte nie (Raccach et al., 1993). In pasiënte met normale gewig (nie-diabete) hang hipertriglisieridemie van koolhidraatinnome af en speel PAI-1-sintese deur middel van VLDL nie 'n rol nie. PAI-1-aktiwiteit is normaal in pasiënte met hipertriglisieridemie sonder insulienweerstand (Raccach et al., 1993).

- **PAI-1 en vetsugtigheid**

Die sterk korrelasies wat tussen PAI-1 en liggaamsgewig (LG), liggaamsgewig-indeks (LGI), die middel-heupverhouding (MH), vetsug en verlaagde fibrinolitiese aktiwiteit bestaan, word deur verskeie studies bevestig (Vague et al., 1986; Sundell et al., 1989b; Kluff et al., 1992; Zimmet, 1993). 'n Toename van kardiovaskulêre siektes kom in vetsugtige persone voor (Tuomilehto et al., 1987). Androïede (sentrale) vetsugtigheid, eerder as totale liggaamsvet, korreleer met 'n abnormale fibrinolitiese balans (Vague et al., 1989). Die verhoogde endogene TG-vlakke wat met vetsug geassosieer word, is waarskynlik die gevolg van verhoogde hepatiese sintese (Grundy et al., 1979) wat op verhoogde substraatbeskikbaarheid en endogene hiperinsulinemie volg (Tzagournis et al., 1968).

- **PAI-1 en dieet**

Die resultate van studies wat dieet se invloed op PAI-1 bestudeer het, is in Tabel 2-6 opgesom. Die korttermyn effek (3 weke) van 'n hoë nie-styselpolisakkariede (NSP), lae vetdieet op fibrinolise in gesonde vrywilligers is onlangs deur navorsers in Amerika bestudeer. Hulle bevind dat 'n verskuiwing van 'n tradisionele Westerse dieet na 'n hoë NSP-(35-45 g NSP/4200 kJ), lae vetdieet dramatiese verbeterings in sommige trombolitiese faktore veroorsaak (Mehrabian et al., 1990). Die konsentrasies van PAI-1 het gedurende die eksperimentele periode betekenisvol afgeneem. Verskeie ander parameters is ook gunstig beïnvloed waarvan die mees opmerkbare veranderinge in individue met die hoogste pre-eksperimentele waardes voorgekom het. Hierdie bevinding word ondersteun deur Nilsson et al. (1990) wat ook 'n afname in PAI-1-aktiwiteit met 'n hoë inname van vrugte en groente vind. Die moontlikheid dat die lae PAI-1-vlakke geassosieer met 'n hoë inname van die genoemde voedselsoorte, deur ander faktore (buiten die inname van NSP-ryke voedsels) soos daaglikse variasie (Grimaudo et al. 1990), antropometrie en endokriene metaboliese veranderinge, veroorsaak kan word, is ook ondersoek. Daar is egter gevind dat PAI-1 onafhanklik van die faktore verlaag is (Nilsson et al. 1990). In teenstelling hiermee kon Marckmann et al. (1992b) se studie op gesonde jong vrywilligers verlagings van sommige kardiovaskulêre risikofaktore van die

hemostatiese sitem met dieet aantoon, maar geen betekenisvolle veranderinge in fibrinogeen, tPA en PAI-1 demonstreer nie. Inname van voedselsoorte hoog in NSP korreleer omgekeerd eweredig met kardiovaskulêre mortaliteit (Kushi et al., 1985). Dit is dus moontlik dat hierdie korrelasie deur effekte van NSP op PAI-1-vlakke gemedieer kan word.

Tabel 2-6 Dieet se invloed op fibrinolitiese faktore

TIPE DIEET	PROEFPERSONE	TYDSDUUR	EFFEK OP PAI-1	OUTEURS
Hoë NSP (35-45 g/4200kJ), lae vet (10%)	Gesonde vrywilligers (n= 27)	3 weke	↓ PAI-1	Mehrabian et al. 1990
Lae kJ-dieet (4200kJ)	Gesonde vetsugtige persone (n=22)	13 weke	↓ PAI-1	Huisveld et al. 1992
Baie lae kJ-dieet (2159 kJ, 63 g proteïene/dag)	Vetsugtige vroue (n=23)	3 maande	↓ PAI-1	Legnani et al. 1992
Hoë NSP (4.5g / MJ), lae vet (26%)	Gesonde vrywilligers (n=16)	8 maande	↔ PAI-1	Marckmann et al. 1992b
Matig, lae vet diëte (39% (1) versus 31% (2) van totale energie)	Gesonde vrywilligers (n=13)	2 weke (dieet 1) 2 weke (dieet 2)	↔ PAI-1	Marckmann et al. 1992a
Veselsupplement (10 g hawermeel-tablette/dag)	Gesonde vrywilligers (n=11)	6 weke	↓ PAI-1	Rånby & Sundell, 1992

Afkortings:

↔ - geen verandering

↓ - afname

2.1.4 INSULIEN AS RISIKOFAKTOR VIR KHS

2.1.4.1 Sindroom X

Kliniese studies dui daarop dat diabetiese pasiënte en vetsugtige persone 'n groter risiko het om kardiovaskulêre siektes te ontwikkel as skraal nie-diabetiese individue (Fontbonne & Eschwège, 1991). 'n Mate van glukose-onverdraagsaamheid, verhoogde bloeddruk, lipoproteïenemiese abnormaliteite (lae HDL-C-vlakke en verhoogde VLDL-TG-vlakke) (Kaplan, 1989), hiperinsulinemie en insulienweerstand (Bain & Dodson, 1991) gaan ook dikwels met oorgewig gepaard. Hierdie faktore kom dikwels saam voor en word sindroom X genoem (Reaven, 1988). Persone met sindroom X het dikwels kardiovaskulêre komplikasies (Reaven, 1988; Fontbonne & Eschwège, 1991). Volgens Reaven (1988) kan dié sindroom se simptome in die basiese abnormaliteit van insulienweerstand en/of oorgewig gewortel wees. Insulienkonsentrasies korreleer dikwels met TC, TG (Manolio et al., 1990), fibrinogeen, PAI-1 (Landin et al., 1990) en omgekeerd met HDL-C (Manolio et al., 1990). 'n Besondere sterk verwantskap tussen insulien en vetsug, veral in geval van die androïede vorm, kom ook voor (Landin et al., 1990). Resultate van verskeie studies het egter

hiperinsulinemie (Ducimetière *et al.*, 1980), 'n direkte merker van insulienweerstand, as 'n onafhanklike risikofaktor vir KHS en mortaliteit in nie-diabetiese persone geïdentifiseer. Dit blyk dus dat verhoogde insulienvlakke, 'n merker van insulienweerstand, nie net as gevolg van verwantskappe met ander risikofaktore van KHS tot die siekte bydra nie, maar waarskynlik self 'n onafhanklike risiko verteenwoordig.

2.1.4.2 Insulienweerstand

Insulienweerstand is 'n toestand waarin die normale bloedvlakke van die hormoon 'n verlaagde fisiologiese respons ontlok (Bodkin *et al.*, 1989). Soos reeds genoem gaan insulienweerstand meestal met verskeie kliniese en metaboliese abnormaliteite soos 'n matige verhoogde bloeddruk, 'n abnormale lipiedprofiel, glukose-onverdraagsaamheid en verlaagde fibrinolitiese kapasiteit gepaard (Kaplan, 1989). Hierdie kompleks van abnormaliteite is gewoonlik die voorloper van tipe II diabetes (Haffner *et al.*, 1988).

Daar is 'n verband tussen insulienfunksie en die lipiedmetabolisme en omgekeerd. Vrye vetsure (VVS) inhibeer hepatiese opruiming van sirkulerende insulien en stimuleer hepatiese glukoneogenese (Svedberg *et al.*, 1989). 'n Verhoogde toevoer van VVS na die lewer stimuleer hepatiese sintese en vrystelling van die TG-ryke lipoproteïen, VLDL. Perifere insulienweerstand veroorsaak ingekorte lipoproteïenlipase-aktiwiteit (LPL) in skeletspiere en adiposiete. LPL is vir die metabolisme van TG-ryke molekule en chilomikrone verantwoordelik (Flack *et al.*, 1991). TG-vlakke styg dus as gevolg van die toename in hepatiese TG-lipoproteïensintese en verlaagde perifere VLDL -metabolisme. Die oneffektiewe TG-metabolisme veroorsaak 'n daling in HDL-C (Flack *et al.*, 1991).

Onder normale omstandighede word sowat 50% van die VLDL na VLDL-afbraakprodukte gemetaboliseer en die res na LDL. In geval van perifere insulienweerstand word die eerste meganisme (VLDL-afbraakprodukte) grootliks geïnhibeer en die omsetting na LDL neem gevolglik toe. Die verhoogde LDL -vlakke in persone met insulienweerstand en hiperinsulinemie kan dus deur hierdie meganisme verklaar word (Flack *et al.*, 1991).

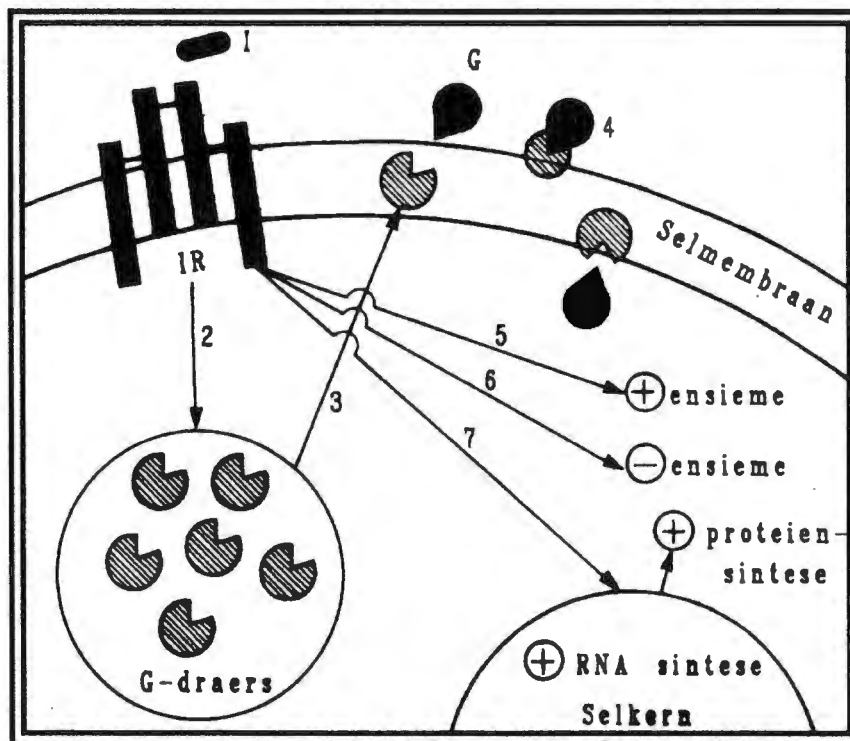
VVS kompeteer met glukose-molekule as energiebron in skeletspiere. Die insulien-gestimuleerde glukose-opname neem dus af (Ferrannini *et al.*, 1983). In sekere toestande soos insulienopenie (tipe I DM), stimuleer VVS endogene glukoseproduksie (Ferrannini *et al.*, 1983). Verhoogde glukosevlakke in insulienweerstandbiedende persone kan dus moontlik die gevolg van 'n toename in endogene glukosesintese en onderdrukte glukoseverbruik wees.

Insulienweerstand en/of hiperinsulinemie kan ook deur middel van die fibrinolitiese sisteem die risiko vir KHS beïnvloed. 'n Positiewe korrelasie tussen insulien en fibrinogeen en PAI-1 is deur Landin *et al.* (1990) bewys. Insulien is ook waarskynlik in staat om PAI 1-sintese in die lewer te stimuleer (Alessi *et al.*, 1988). Die effek van insulien op fibrinolise mag dus nog 'n manier wees hoe insulienweerstand en/of hiperinsulinemie aterogenese bevorder, onafhanklik van ander faktore.

2.1.4.3 Oorsake van insulienweerstand

Binding van insulien aan die insulienreseptor op die selmembraan is nodig vir normale metaboliese effekte in selle. Die insulienreseptor is 'n tetrameer wat uit twee α - en twee β -glikoproteïenkettings bestaan. Die subeenhede word met disulfiedbindings met mekaar verbind (kyk Figuur 2-7). Ongeveer 20 000 reseptore is in 'n teikensel se selmembraan geleë. Insulien bind hoofsaaklik aan die α -subeenhede waartydens die β -subeenhede geaktiveer word. Die gevolg is 'n toename in glukosedraers in insulienafhanklike selmembrane, influks van glukose, aktivering en inaktivering van ensieme, DNA- en RNA-sintese, selgroei en proteïensintese (Meyer et al., 1990).

Die aktiewe β -subeenheid ('n tirosienspesifieke proteïenkinase) outofosforileer en sit intrasellulêre fosforilasie-defosforilasiekaskades aan die gang wat glukose-transport en ander aksies reguleer. Wanneer die insulienvlak styg, daal die aantal insulienreseptore in die selmembraan. Dit staan ook as afwaartse regulering bekend. Op hierdie wyse word die aantal insulienreseptore by vetsugtige persone aangepas (Meyer et al., 1990).



Figuur 2-7 Die insulienreseptor
(verkry uit Vorster, 1993)

Afkortings:

G-draers - Glukosedraers I - Insulien G - Glukose IR - Insulienreseptor RNA - Ribonukleïensuur

- 1 - Insulien bind aan reseptor
- 2 - Boodskap na glukosedraers
- 3 - Glukosedraers beweeg na selmembraan
- 4 - Glukosedraers bind aan glukose en voer glukose na binnekant van sel
- 5 - Boodskap na ensieme wat geaktiveer moet word; metaboliese weë geaktiveer
- 6 - Boodskap na ensieme wat geïnaktiveer moet word; metaboliese weë geïnaktiveer
- 7 - Boodskap na selkern; proteïensintese gestimuleer

Die moontlike oorsake van insulienweerstand kan kortliks soos volg opgesom word:

- abnormale β -subeenhede afskeidingsproduk;
- sirkulerende insulienantagoniste;
- teikenseldefek in insulienwerking.

Laasgenoemde is waarskynlik die grootste oorsaak. Die kombinasie van hiperglukemie en hiperinsulinemie wat tydens glukose-inname ontstaan stimuleer glukose-opname en onderdruk hepatiese glukose-sintese (De Fronzo et al. 1991). Insulienweerstand in die perifere weefsels veroorsaak 'n toename in die plasmaglukose-konsentrasies en die pankreas skei nog meer insulien af. Hierdie toename in insulien veroorsaak die afwaartse regulering van die insulienreseptore en verlaag die weefselinsulien sensitiviteit. 'n Kringloop ontstaan sodoende met 'n toenemende styging in glukose tot op 'n punt waar die β -selle dekomenseer, insuliensekresie afneem en hiperglukemie verder toeneem (Zimmet, 1993).

'n Oormatige energie-inname gaan gewoonlik insulienweerstand vooraf. Alhoewel die tipe vetsugtigheid (androïede of ginoïede) grootliks geneties bepaal word, word 'n oormatige energie-inname tog benodig vóór sentrale vetsug, insulienweerstand en hiperinsulinemie kan ontwikkel (Flack et al., 1991). Beide insulienweerstand en hiperinsulinemie toon ook 'n mate van oorerflikheid (Sowers, 1990), maar 'n groot aantal studies het aangetoon dat dieetveranderinge insulienweerstand sal omkeer en lipoproteïenkonsentrasies sal verbeter (Flack et al., 1991). 'n Interessante hipotese bestaan dat sekondêre hiperinsulinemie verdere vetneerlegging mag veroorsaak en dus insulienweerstand bevorder (Flack et al., 1991). Vetsug is waarskynlik vir die assosiasie tussen insulienweerstand en TG-konsentrasies verantwoordelik (Sönnichsen et al., 1993)

2.1.5 VETSUG EN OORGEWIG AS RISIKOFAKTORE VIR KHS

2.1.5.1 Inleiding

Epidemiologiese en kliniese studies het aangetoon dat 'n aantal antropometriese bepalings van die menslike liggaam met die risiko om sekere siektetoestande te ontwikkel, geassosieer word. Dit sluit onder meer liggaamsgewig (LG), spierweefsel, skeletgrootte, omtrekke, velvoumetings en die algehele subkutane vetverspreiding in (Van Itallie, 1988).

Uit die Framingham-studie (wat op 2420 vroue en 1934 mans uitgevoer is), is gevind dat die abdomen-(of middel-)omtrek, subskapulêre, triseps en abdominale velvoue, aanduidings vir die risiko om KHS te ontwikkel, is. Vetsug het ook in die betrokke studie met KHS-risiko gekorreleer.

In hierdie afdeling gaan vetsug gedefinieer word, die verband tussen vetsug lipoproteïene en insulien uitgelig word en die verspreiding van liggaamsvet bespreek word. Die verband tussen hemostase en vetsug is reeds in afdeling 2.1.3.6.6 bespreek.

Resultate van verskeie epidemiologiese studies dui aan dat vetsug 'n risikofaktor vir KHS is, onafhanklik van die geassosieerde metaboliese effekte daarvan (Gotto et al., 1990). Die vraag of vetsug 'n onafhanklike risikofaktor vir KHS is, is egter meer teoreties as prakties, aangesien vetsug met 'n aantal bekende KHS-risikofaktore geassosieer word: hipertensie, hipercholesterolemie, hipertriglisieridemie, glukose-onverdraagsaamheid, lae HDL-C-vlakke, 'n onaktiewe lewenstyl, hiperinsulinemie en 'n Westerse tipe dieet (hoë vet, lae NSP) (McNamara, 1994). 'n Aantal studies dui egter daarop dat liggaamsgewig per se 'n aanduiding vir die ontwikkeling van KHS kan wees (Mahan & Arlin, 1992). Volgens Manson et al. (1990) verhoog die risiko vir KHS reeds met matige oorgewig.

2.1.5.2 Definisie en etiologie

Volgens Jooste et al. (1988) is LGI 'n eenvoudige indeks wat geskik is om liggaamsgewigkategorieë in 'n populasie te evalueer en te beskryf. Oorgewig kom voor sodra vetweefsel 'n groter as die normale gedeelte van die totale liggaamsgewig uitmaak en 'n liggaamsgewig-indeks (LGI) (kg/m^2) van 24-25 oorskrei. Sodra 'n individu se LGI groter as 30 is, word die persoon as vetsugtig geklassifiseer (Xavier Pi-Sunyer, 1994). 'n LGI groter as $28.5 \text{ kg}/\text{m}^2$ is 'n merker vir verhoogde koronêre mortaliteit (Bain & Dodson, 1991). Die gewigstatusbepaling word in Tabel 2-7 uiteengesit. Die etiologie van vetsugtigheid is 'n heterogene kompleks wat 'n interaksie tussen genetiese en omgewingsfaktore, psigologiese, kulturele, sosiale, ekonomiese en fisiologiese komponente insluit (Mahan & Arlin, 1992). Verkeerde eetgewoontes en fisiese onaktiwiteit is waarskynlik die grootste oorsake van vetsug/oorgewig in die Westerse wêreld.

Tabel 2-7 Riglyne vir die interpretering van liggaamsgewigstatus (saamgestel uit Gray & Bray, 1988; Mahan & Arlin, 1992)

Interpretasie van LGI-kategorieë	LGI-kategorieë
Ideale liggaamsgewig	20 - 25
Ondergewig manlik vroulik	< 20 < 19
Normaal manlik vroulik	$\geq 20 \leq 25$ $\geq 19 \leq 24$
Oorgewig manlik vroulik	> 25 < 30 > 24 < 30
Vetsug	≥ 30

'n Studie deur Larsson et al. (1984) op Switserse mans en vroue om die risiko vir KHS te bepaal, toon aan dat LGI, verskeie velvoutings, abdomen- en middelomtrekke, nie betekenisvol met beroerte of KHS korreleer nie. Die middel-heupverhouding (MH) het egter 'n hoë korrelasie met KHS getoon. Hierdie bevindings word deur Lapidus et al. (1984) bevestig. Die MH word ook met ander toestande soos diabetes mellitus en hipertensie geassosieer (Van Itallie, 1988).

Volgens Björntorp (1988) is LGI nie 'n goeie maatstaf vir die risiko om KHS te ontwikkel nie, maar wel in kombinasie met die middel-heupverhouding (MH). LGI korreleer wel met insuliensekresie en MH met insulienweerstand, 'n afname in hepatiese opruiming van insulien (Peiris, 1987), glukose-onverdraagsaamheid (Sönnischen et al., 1993), en beide met plasma-insulienvlakke (Björntorp, 1988). Albei indekse korreleer ook met TG-konsentrasies (Björntorp, 1988). TG-vlakke hang van insulien sensitiwiteit af (Sönnischen et al., 1993).

Volgens Lohman (1988) behoort ten minste die volgende bepalings in 'n studie van liggaamsamestelling gebruik te word: triseps-, subskapulêre- en subumbilikusvelvoue en die bo-arm-, abdomen- en heupomtrekke. 'n Getabelleerde uiteensetting daarvan kan in Tabel 2-8 gevind word.

Tabel 2-8 Aanbevole antropometriese bepalings in studies met betrekking tot liggaamsamestelling (verkry uit Lohman, 1988)

VELVOUE	OMTREKKE
<ul style="list-style-type: none"> • triseps • subskapulêre • subumbilikus 	<ul style="list-style-type: none"> • bo-arm • abdomen • heup

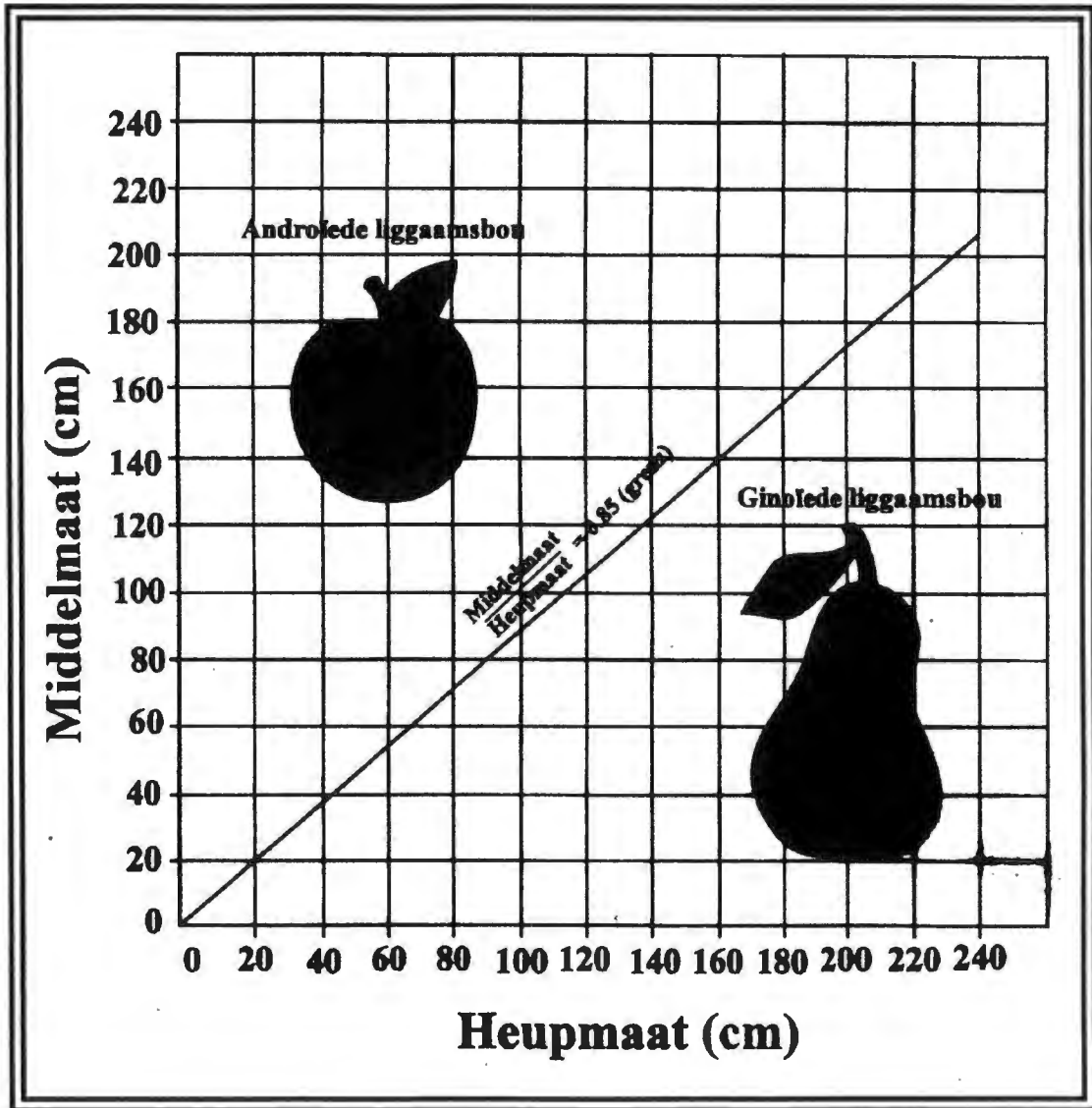
Velvoutings word met totale liggaamsvet geassosieer, deur die verband wat dit met totale subkutane vet het (Lohman, 1988). Die subskapulêre velvou (SS) is volgens Donahue et al., (1987) 'n risikofaktor vir KHS, onafhanklik van die LGI. Individue met hoë SS-metings het 'n verhoogde risiko om KHS te ontwikkel met enige waarde vir LGI. SS word met die volgende ander risikofaktore geassosieer: HDL-C, TC, glukose-onverdraagsaamheid, TG en hipertensie (Donahue et al., 1987). Die trisepsvelvouting is skynbaar nie 'n aanwyser vir KHS-risiko nie (Donahue et al., 1988).

Omtrekke wat ook dikwels met die totale liggaamsvet geassosieer word, is die arm-, abdominale en heupomtrekke. 'n Kombinasie van velvoutings en omtrekke sal waarskynlik die mees optimale resultate in die bepaling van liggaamsamestelling met behulp van antropometrie kan bied (Lohman, 1988).

2.1.5.3 Verspreiding van liggaamsvet

Die primêre areas vir vetneerlegging in die liggaam lê in die femorale (heupe) en abdominale gedeeltes. 'n Dominante abdominale vetverspreiding staan as androïede of appelvormige vetsug

bekend, en femorale verspreiding as ginoïede of peervormige vetsug. Die indeks word deur middel van die middel-heupverhouding bereken en 'n waarde > 0.85 dui op androïede vetsug (Mahan & Arlin, 1992). In Figuur 2-8 is 'n skematiese voorstelling van die gebruik van die MH om liggaamsbou te klassifiseer.



Figuur 2-8 Die middel-heupverhouding word gebruik om liggaamsbou as androïed (appelvorm) of ginoïed (peervorm) te klassifiseer (verkry uit Venter, 1994).

Die bewyse dat die verspreiding van liggaamsvet op sigself 'n betekenisvolle risikofaktor vir KHS kan wees, neem voortdurend toe (McNamara, 1994). 'n Sentrale tipe vetverspreiding, wat deur abdominale androïede vetsugtigheid gekenmerk word, is geneig om meer aterogenies en 'n groter risiko vir KHS te wees, as ginoïede vetsugtigheid (McNamara, 1994). Die effek is selfs meer prominent op 'n jonger ouderdom (Larsson et al., 1984).

Androïede vetsug word onafhanklik met verhoogde plasma-TG-vlakke, LDL-C-konsentrasies, Apo B-vlakke, Apo B:LDL-C-verhouding, verlaagde HDL-C, HDL:LDL-, en

Apo A:HDL-C verhoudings geassosieer (Després et al., 1994). Lipoproteïenlipase en hepatiese lipase mag moontlik 'n regulerende rol in die verskynsel speel (Després et al., 1990; Cominacini et al., 1993).

'n Androïede vorm van vetsug gaan met glukose-onverdraagsaamheid en abnormale glukose- en insulienmetabolisme gepaard (Després et al., 1990). 'n Verhoogde pankreatiese insulien sintese kom tydens vetsug voor en 'n abdominale vetverspreiding word met 'n verlaagde metaboliese opruiming van insulien geassosieer. In 'n oorsigartikel deur Després et al. (1990) word die rol van VVS in abnormale insulien- en glukosemetabolisme bespreek. Kortliks, androïede vetsugtigheid word meestal met insulienweerstand, glukose-onverdraagsaamheid, verhoogde vastende seruminsulienvlakke en insulienrespons (oppervlakte onder 120 minute insulienkurwe) geassosieer.

Die verband tussen hiperinsulinemie en 'n abdominale vetverspreiding lê waarskynlik in die korrelasie met TG-vlakke, maar die verband tussen vetverspreiding en HDL-C is onafhanklik van variasies in glukose- en insulienkonsentrasies (Haffner et al., 1988). Daar bestaan ook 'n positiewe verband tussen androïede vetsug en vetselhipertrofie wat ook met insulienweerstand korreleer (Donahue et al., 1988).

Die fibrinolitiese sisteem speel patofisiologies 'n belangrike rol in die ontwikkeling van KHS. Weefselplasminogeenaktiveerder en PAI-1, die sleutelkomponente in fibrinolise, korreleer met die LGI en vetverspreiding in gesonde (Sundell et al., 1989a) en oorgewig proefpersone (Vague et al., 1986). 'n Studie deur Sundell et al. (1989b) het selfs bevind dat antropometriese veranderlikes soos LGI en abdominale velvoue, bepalers van fibrinolitiese faktore byvoorbeeld PAI-1 kan wees. 'n Onafhanklike korrelasie tussen MH en fibrinogeen word ook gerapporteer (Björntorp, 1988).

Sönnichsen et al. (1993) het 'n antropometriese studie met gesonde vroue gedoen. Hulle bevind dat die verband tussen MH en 'n versteurde glukosemetabolisme toegeskryf kan word aan vetsug en genetiese-, hormonale- en omgewingsinvloede. Die onderliggende patofisiologiese meganisme kan 'n oormaat sekresie van VVS vanaf viserale adiposietweefsel wees, wat hepatiese VLDL-sekresie stimuleer (Sönnichsen et al., 1993). Daar bestaan nie 'n verwantskap tussen MH en vastende serum-VVS-konsentrasies nie (Pouliot et al., 1994). Volgens Kissebah & Peiris (1989) kan 'n verhoogde hepatiese toevloei van VVS, hiperinsulinemie en verlaagde hepatiese en perifere insulien sensitiwiteit veroorsaak. 'n Vervette lewer kan dus 'n metaboliese komplikasie van sentrale vetsug wees.

Dit blyk dus dat die MH (wat die tipe vetverspreiding bepaal) met 'n aantal KHS risikofaktore (totale serum TG en VLDL-TG, HDL-C (Sönnichsen et al., 1993) insulienweerstand, hipertensie, lae HDL-C en glukose-onverdraagsaamheid (Després et al., 1990) geassosieer word, maar die LGI slegs met plasma insulien, TG-vlakke en serumglukose.

Sönnichsen et al. (1993) is egter van mening dat vetverspreiding nie 'n onafhanklike parameter is nie, maar deur endokriene veranderlikes, gedragseienskappe soos alkoholverbruik, sosiale klas en genetiese faktore bepaal word. Androïede vetsugtigheid is volgens die navorsingsgroep slegs 'n

eienskap van die metaboliese toestande wat met vetsug geassosieer word en nie noodwendig die oorsaak nie (Sönnichsen, et al., 1993).

2.1.5.4 Vetsug en lipoproteïene

Vir elke 1 kg/m² toename in die LGI verhoog TC met 0.2 mmol/L en neem HDL-C met 0.02 mmol/L af (Bems et al., 1989). Uit metaboliese studies is gevind dat vetsug endogene cholesterol sintese (20 mg/dag vir elke kilogram oorgewig) en TG-sintese versnel (McNamara, 1994). 'n Individue wat 10 kg oorgewig is, sintetiseer dus 'n addisionele 200 mg cholesterol per dag. Hierdie cholesterol word direk by die liggaam se cholesterolpoel gevoeg. 'n Afname in cholesterolname resulteer egter in 'n minimale daling van cholesterolvlakke. Gewigsverlies is dus meer effektief om TC te verlaag, as wat 'n beperking in dieetcholesterol sal wees (McNamara, 1994).

LDL-C is verhoog in vetsugtige persone en die HDL-C-konsentrasies is gewoonlik verlaag (Yaari et al., 1981). Hierdeur word die risiko vir KHS verhoog. Alhoewel hipertriglisieriedemie met vetsug geassosieer word, is die korrelasie nie altyd groot nie (Albrink & Meigs, 1964). Aangesien VVS-vlakke toeneem met vetsug, kan die verhoogde hepatiese opname van VVS die tempo van TG-sekresie verhoog. Tog is vetsugtige persone se TG-konsentrasies dikwels normaal (Xavier Pi-Sunyer, 1994).

2.1.5.5 Vetsug en insulienweerstand

Besondere hoë konsentrasies van insulien in vetsugtige persone, dui op die teenwoordigheid van insulienweerstand. Verlaagde glukose-absorpsie en 'n toename van hepatiese glukosevrystelling kom ook voor (Caro et al., 1989). Oor die langtermyn kan die insulienrespons afneem wat tot metaboliese oneffektiwiteit lei. Hierdie aanname word ondersteun deur data wat voorstel dat die duur van vetsug eerder as die graad daarvan met glukose-onverdraagsaamheid korreleer (Xavier Pi-Sunyer, 1994). Die behandeling van vetsug sluit gewoonlik die volgende faktore of 'n kombinasie daarvan in: dieetverandering, fisiese aktiwiteit, medikasie, psigoterapie, lewenstyl- en gedragsveranderinge, en in uiterste gevalle chirurgie.

Ter opsommig blyk dit dus dat vetsug lipiedvlakke verhoog, endogene cholesterol en lipoproteïenmetabolisme verander, insulienweerstand tot gevolg het en die risiko vir KHS verhoog. Dit is essensieel dat vetsug in die behandeling van KHS-risikopasiënte aangespreek sal word, aangesien vetsug met 'n toename van KHS mortaliteit (Anderson et al., 1990) en ander risikofaktore verband hou. Die belang van antropometriese veranderlikes as moontlike risikomerkers van KHS weens die verband met fibrinolitiese- en lipoproteïenemiese faktore en die glukosemetabolisme, behoort uitgelig te word.

2.1.6 DIEET AS RISIKOFAKTOR VIR KHS

2.1.6.1 Inleiding

Daar is reeds aangedui dat die dieet al die vorige risikofaktore beïnvloed, naamlik die serumlipied- en lipoproteïenprofiel, hemostase, vetsug en oorgewig, insulienweerstand en glukose-onverdraagsaamheid. Die meganismes waardeur dieet die risiko vir KHS verhoog is dus veelvoudig. Die nutriënte en voedsels wat kan bydra tot die verhoogde risiko is 'n toename in versadigde vetsuur-, totale vet (Hegsted & Ausman, 1988), cholesterol (Stamler & Shekelle, 1988), verfynde koolhidraat- en 'n oormatige energie-inname (Tudor et al., 1994). Die nutriënte en voedsels wat die risiko vir KHS verlaag is nie-styselpolisakkariede (Anderson et al., 1990), poli- en mono-onversadigde vetsure (Ip et al., 1990), omega-3 vetsure (Di Minno et al., 1994; Eritsland et al., 1994), anti-oksidente (Duthie et al., 1989) en 'n omsigtige dieet (Ip et al., 1990).

Dieet kan 'n KHS-risikofaktor, onafhanklik van effekte op serumlipiede of hemostase wees (Anderson et al., 1990). Verskeie studies, soos in Tabel 2-6 uiteengesit, dui daarop dat dieet PAI-1-vlakke beïnvloed.

2.1.6.2 Totale energie-inname

Die rol van vetsug en oorgewig as risikofaktor vir KHS is reeds uitgelig in afdeling 2.1.5. Vetsug en oorgewig gaan dikwels met hiperinsulinemie, glukose-onverdraagsaamheid, dislipoproteïenemie en hipertensie gepaard (McNamara, 1994). 'n Oormatige energie-inname kan dus met vetsug en oorgewig se KHS-risiko in verband gebring word. Die verband tussen 'n hoë energie-inname en KHS is dikwels moeilik bepaalbaar aangesien die betrokke dieet gewoonlik ook ryk is aan cholesterol, verfynde koolhidrate en sout wat opsigself 'n bydrae tot KHS lewer (Bierman & Chait, 1988). Dit is egter duidelik dat gewigsverlies die risiko vir KHS verminder (Grundy, 1991).

2.1.6.3 Vet-inname

In die algemeen verhoog versadigde vetsure LDL-C- en HDL-C-vlakke, waarvan palmitiensuur (C16) en miristiensuur (C14) die grootste aterogeniese effekte het (Mahan & Arlin, 1992). In teenstelling met die effek van versadigde vetsuurinhoud op plasma cholesterolvlakke, neem TC af met 'n toename in die persentasie poli-onversadigde vetsuurinhoud, en KHS mortaliteit verlaag (Hegsted & Ausman, 1988). Dieselfde tendens is in geval van mono-onversadigde vetsure waargeneem (Grundy, 1989). 'n Vermindering in die totale vetinname hou wel voordelige effekte in deur 'n afname in TC. Beskikbare data dui egter aan dat die sleutel tot 'n verlaging in TC- en LDL-C-vlakke, die vermindering van die versadigde vetsuurinname is (McNamara, 1994). Volgens McNamara (1994) toon 'n verlaging in die vetinname van die dieet, sonder 'n verandering in die poli-onversadigde tot versadigde vetsuurinhoud verhouding, min, indien enige effek, op LDL-C en mag die anti-aterogeniese HDL-C inderdaad afneem.

Hoë innames van visolies in die Eskimos in Groenland wat 'n besondere lae voorkoms van KHS het, het die fokus op omega-3-poli-onversadigde vetsure as beskermende faktor vir KHS laat val. Onlangse navorsing dui daarop dat die inname van omega-3-poli-onversadigde vetsure riskofaktore soos hipertensie (Bønaa et al., 1994), hipertriglisieridemie en LDL-C (Berge et al., 1994) verlaag.

'n Cholesterolinname van 200 mg/4200 kJ/dag of meer, kan die risiko om KHS te ontwikkel met 30% verhoog (Stamler & Shekelle, 1988). McNamara (1994), daarenteen, is van mening dat dieetcholesterol 'n minimale effek op plasma TC-konsentrasies in die meeste individue het. 'n Endogene terugvoermeganisme, wat cholesterol sintese in die lewer verminder sodra dieetcholesterol verhoog, is hoofsaaklik vir dié effek verantwoordelik. Sommige individue het egter 'n minder sensitiewe terugvoermeganisme, en reageer gevolglik op hoë cholesterolinname met 'n aansienlike toename in TC-konsentrasies (Mahan & Arlin, 1992). Die gemiddelde verandering in TC is slegs 0,06 mmol/L vir elke 100 mg afname in die daaglikse dieetcholesterolinname. Volgens beskikbare data bestaan daar geen wisselwerking tussen die hoeveelheid cholesterol en die tipe of hoeveelheid vet in die dieet nie (McNamara, 1994).

- **Hipo- en hipervatbaarheid**

Die voer van hoë vet, hoë cholesterol-diëte aan verskillende dierlike spesies, resulteer in groot interindividuele verskille in TC. Sommige toon slegs 'n klein verandering (hipovatbaar) en ander groot verskille (hipervatbaar). Hierdie verskille in vatbaarheid berus grootliks op 'n genetiese basis en kan die interindividuele variasies in 'n populasie gedeeltelik verklaar (Beynen et al., 1987). Hipervatbare diere gaan dus hoë TC-vlakke op 'n lae vet, lae cholesterol dieet toon. Dieselfde tendens geld ook vir ander lipoproteïene (Beynen et al., 1987). Die proefdiere wat in die onderhawige studie gebruik is, het 'n duidelike voorkoms van hipo- en hipervatbaarheid getoon.

2.1.6.4 Anti-oksidente

Die primêre oorsaak of meganisme van aanvang van aterosklerose is onbekend, alhoewel een hipotese dit stel dat vrye radikale cholesterol in sirkulerende LDL-C kan beskadig (Ulbricht & Southgate, 1991). Die liggaam is in staat om homself teen die potensiële skadelike effekte van vrye radikale te beskerm, deur ensieme of die werking van anti-oksidente (Ulbricht & Southgate, 1991). Vitamiene C, E en karotenoïede is in staat om LDL-C teen oksidasie te beskerm. Duthie et al. (1989) het die rol van oksidente en anti-oksidente in KHS onlangs hersien.

2.1.6.5 Koolhidrate-inname

Indien die energie afkomstig van vet in die dieet deur komplekse koolhidrate vervang word, kan die volgende veranderinge ten opsigte van serumlipiede plaasvind:

- 'n toename in TG-konsentrasies;
- 'n daling in HDL-C-vlakke;
- minimale veranderinge in LDL-C en
- verhoogde VLDL-C-konsentrasies (Ip et al., 1991).

Hierdie veranderinge mag met vetsug, DM en ingekorte glukoseverdraagsaamheid verband hou (Mahan & Arlin, 1992). Die vraag ontstaan dus of die aanbeveling om 'n lae vet, hoë koolhidraat-dieet te volg, in 'n poging om die risiko vir KHS te verminder, geregverdig is. 'n Matige vet-dieet, ryk in mono- en poli-onversadigde vet, mag 'n meer effektiewe dieet wees om lipoproteïenvlakke te normaliseer (Ip et al., 1990). Meer ondersoek hiema is egter nodig voordat 'n definitiewe afleiding en gevolgtrekking gemaak kan word (McNamara, 1994).

2.1.6.6 Nie-styselpolisakkariede

Die algemene term dieetvesel verwys gewoonlik na die gedeeltes van 'n plant wat nie deur menslike ensieme verteer kan word nie. Dit is egter moeilik om dieetvesel te definieer, aangesien onverteerbare komponente 'n groot, heterogene en komplekse groep plantmateriaal uitmaak. Die grootste gedeelte van vesel bestaan uit nie-styselpolisakkariede (NSP) (sellulose, hemi-sellulose, pektien, gomme ens.) en lignien, 'n houtagtige substans wat onder meer in sade en graankorrels voorkom (Mahan & Arlin, 1992). In hierdie studie sal van die term NSP gebruik gemaak word.

Die gesondheidsvoordele wat nie-styselpolisakkariede (NSP) bied is jare lank slegs met 'n groter stoelganggewig en ander spysverteringkanaalveranderinge geassosieer. Pionierwerk deur Trowell (1972) en Burkitt (1973) het egter aangetoon dat baie siektes van die "moderne" Westerse lande, met 'n lae veselinname verband kan hou. Die aanname dat 'n verhoogde NSP teen siektes soos DM, hipertensie, KHS en vetsug kan beskerm, is daarna gemaak (Anderson et al., 1990). Daaropvolgende studies wys op die voordele van veselryke voedsels soos droë bone op TC-vlakke (Vorster et al., 1989).

Ter opsomming blyk dit dus asof dieetcholesterol nie 'n betekenisvolle invloed ten opsigte van KHS-risiko het nie, maar wel die versadigde vetsuurinname. Poli-onversadigde (linoleïen- en linoleensuur) en mono-onversadigde vetsure, NSP en anti-oksidente oefen na alle waarskynlikheid 'n beskermende effek teen KHS uit.

2.2 PRIMATE AS PROEFDIERMODELLE OM RISIKOFAKTORE VAN KORONÊRE HARTVATSIEKTE TE BESTUDEER

2.2.1 Inleiding

Modelle van die menslike metabolisme is van groot belang in baie velde van navorsing. Dit word veral in medikamentnavorsing voordelig gevind omdat die eerste toediening aan mense oneties sou wees, indien dit nie vooraf deeglik getoets is nie. In die huidige klimaat van besorgdheid oor dierlike navorsingsmodelle, is dit belangrik dat wetenskaplikes hulle sal vergewis van die aard van die modelle, asook die geskiktheid daarvan om die voorgenome ondersoek suksesvol af te handel (Suckling & Jackson, 1993).

In 'n voorloperstudie is die geskiktheid van die primate model vir die onderhawige studie reeds bestudeer. Die ontwikkeling van KHS-risiko-proefdier, versorging, stimulering en verskille tussen menslike en primate model is reeds gedokumenteer (Nel, 1993). In hierdie afdeling sal dus slegs 'n kort oorsig van die bobbejaan (*Papio ursinus*) as model vir KHS-navorsing gegee word. Daar word gekonsentreer op 'n vergelyking van risikofaktore van KHS in die mens en bobbejaan.

2.2.2 Lipoproteïene

In diere vorm HDL-C die primêre lipoproteïen, terwyl LDL-C hierdie rol in mense het (Suckling & Jackson, 1993). Hierdie verskil kan waarskynlik deur die cholesterollesteroordragaktiwiteit (wat in mense die netto oordrag vanaf cholesterolesters na LDL-C beheer) verklaar word (Chapman, 1986).

Apo A is die primêre komponent van HDL en omgekeerd eweredig aan die risiko om KHS te ontwikkel. Apo A word tog in 'n geringe mate aan oorerflikheid in bobbejane gekoppel, maar verhoogde vlakke kom meestal ná 'n hoë vetdieet voor (Blangero et al., 1990).

Die lewer verwyder LDL-C van die sirkulasie met behulp van die LDL-reseptor. Hierdie funksie kan in 'n groot mate deur medikasie en dieetverandering beïnvloed word. In hamsters veroorsaak versadigde vetsure 'n afname in die LDL-reseptoraktiwiteit. Dieetvet kan die LDL-C-konsentrasies in primate beïnvloed deur die Apo B-sintese in LDL te wysig (Suckling & Jackson, 1993).

Lipoproteïen (a) is 'n gewysigde vorm van LDL-C waaraan 'n groot proteïenstruktuur aan die Apo B-gedeelte geheg is. Aangesien hoë Lp(a)-waardes 'n risikofaktor vir KHS is (Makino & Scanu, 1991), is daar na geskikte dierlike modelle gesoek wat ook die Lp(a)-molekuul besit, sodat die werking van die lipoproteïen ondersoek kon word (Suckling & Jackson, 1993). Die Lp(a) wat in bobbejane gevind is, toon verskeie ooreenkomste met dié in die mens (Makino & Scanu, 1991). Lp(a) is, soos by mense, hoofsaaklik oorerflik in die bobbejaanmodel (Williams-Blangero & Rainwater, 1991) en word in die lewer gesintetiseer. Dieetverandering kan 'n nie-betekenisvolle invloed op Lp(a)-vlakke hê, maar het skynbaar nie 'n effek op die Apo(a)-isovorme nie (Rainwater et al., 1989). Apolipoproteïen(a), 'n komponent van Lp(a), toon ooreenstemming met plasminogeen, een van die

faktore betrokke by hemostase (Makino & Scanu, 1991). Die moontlikheid bestaan dus dat Lp(a) die skakel tussen abnormale hemostase en hiperlipoproteïenemie kan wees (Williams-Blangero & Rainwater, 1991).

2.2.3 Antropometrie in nie-menslike primate

Die belang van antropometriese metings in die bepaling van KHS-risiko is reeds bespreek. In die onderhawige studie is sekere antropometriese veranderlikes op die proefdiere bepaal:

'n Onlangse studie deur Bodkin et al. (1993) met 23 *Macaca mulatta* ape, bring die volgende aan die lig:

- abdominale omtrek korreleer betekenisvol met insulienvlakke, persentasie liggaamsvet, omgekeerd met insuliensensitiwiteit en glukoseverdraagsaamheid, en glad nie met lipoproteïenveranderlikes (of VVS) nie;
- insulien korreleer met HDL-C, insulienweerstand en verhoogde TG-konsentrasies;
- abdominale vetsug word met die ontwikkeling van hiperinsulinemie, glukose-onverdraagsaamheid, insulienweerstand, abnormale lipoproteïenemie, asook 'n verhoogde MH en LGI in primate en dus metabiese abnormaliteite en KHS-risiko geassosieer. Dit word deur verskeie ander navorsingsgroepe se studies op ape of bobbejane bevestig (Kemnitz et al., 1988; Shively & Clarkson, 1988; Laber-Laird et al., 1991; Schwartz & Kemnitz, 1992).

Net soos in geval van mense, kom 'n abdominale vetverspreiding meer by mannetjies as wyfies voor (Kemnitz et al., 1988; Schwartz et al., 1993) en kan ouderdomsverwante verskille ten opsigte van antropometriese bepalings waargeneem word (Schwartz & Kemnitz, 1992). Ander verwantskappe wat gevind is, is tussen die LGI en ouderdom, subkutane en abdominale vet (Laber-Laird et al., 1991). Die subkutane vetverspreiding neem toe met 'n verhoging van die LGI en 'n toename in ouderdom.

Die voorkoms van hipo- en hipervatbare diere vir 'n hoë vetdieet is reeds uitgelig (afdeling 2.1.6.3). Faktore wat met hipervatbaarheid geassosieer word, is onder meer gewontelike lae inname van cholesterol en lae HDL-C-vlakke (Beynen et al., 1987). Vetsug word met hipervatbaarheid op dieetcholesterol geassosieer (Gray et al., 1991). Volgens Gray kan tot 25% van die variasie op vatbaarheid in 'n hoë vet-cholesterol dieet aan die verskille in vetverspreiding en voedselinname toegeskryf word. Hulle beklemtoon egter die noodsaaklikheid van verdere navorsing.

Die fundamentele rol wat liggaamsgewig (LG) in die bepaling van verskeie aspekte van 'n dier se fisiologie kan speel, word nou algemeen aanvaar (Dunbar, 1990). Die omgewing kan dikwels 'n rol speel in die variasie van LG in 'n populasie. So is al gevind dat die reënval, seisoene, die hoogte bo seevlak en temperatuur LG kan beïnvloed (Dunbar, 1990). LG is vroeër as die faktor vir die bepaling

van liggaamsvet gebruik, maar aangesien die LG deur faktore soos lengte, ouderdom, geslag, spiermassa en beenmassa beïnvloed word, is meer direkte metodes soos velvoubepalings nodig (Walker et al., 1984).

Die gebruik van "menslike" velvoubepalings in primate is lank reeds aanvaar en in gebruik (Glassman & Coelhoe, 1987). Met velvoumetings kan die subkutane verspreiding van liggaamsvet bepaal word (Laber-Laird et al., 1991), maar ongelukkig nie die intra-abdominale vetverspreiding nie (Walker et al., 1984).

Ter opsomming blyk dit dus of abdominale vetsug die ontwikkeling van risikofaktors vir KHS en DM kan fasiliteer, maar nie noodwendig die oorsaak daarvan is nie. In primate lê die verband waarskynlik in perifere insulienweerstand.

2.3 KONJAK-GLUKOMANNAN

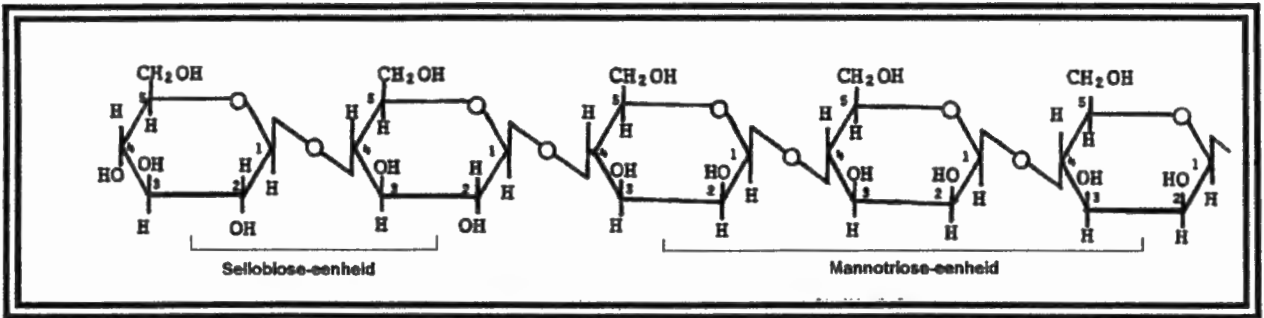
2.3.1 Inleiding

Die afgelope paar jaar is die effekte van nie-styselpolisakkariede (NSP) intensief bestudeer en die voordele daarvan in 'n gesonde en gebalanseerde dieet waargeneem. Die navorsing op NSP het geweldig toegeneem en die rol daarvan in die dieet deur supplementering het 'n groot bydrae tot die kennis wat ons vandag besit gelewer. In die onderhawige studie is konjak-glukomannan (KGM) as dieetintervensie gebruik. Vervolgens sal die struktuur, eienskappe, fisiologiese effekte en die meganisme van werking van NSP bespreek word.

2.3.2 Struktuur en eienskappe

Komponente van NSP kan op grond van fisiese eienskappe as oplosbare of onoplosbare NSP geklassifiseer word. Bronne van oplosbare NSP sluit hoofsaaklik groente, vrugte, hawermeel, grane en peulgewasse in (Mahan & Arlin, 1992). Onoplosbare NSP bestaan hoofsaaklik uit sellulose en sommige hemi-sellulose. Dit word in plantmateriaal en in graankorrels aangetref. Onoplosbare NSP verskaf gewoonlik struktuur aan plantselle (Mahan & Arlin, 1992).

Mannane (oplosbare NSP) vorm 'n oorvloedige en diverse groep van polisakkariede waarvan die glukose-eenhede hoofsaaklik D-mannose-molekule is. Verskeie bindingstipes mannane is bekend, maar die β -(1 \rightarrow 4)-binding het die mees algemene en ryklike verspreiding in die natuur (Yiu et al., 1992). Die lineêre ko-polimeer, konjak-glukomannan (KGM) word in die hemi-sellulose van verskeie sagte houtsoorte en die knolle en endosperms van 'n verskeidenheid plante soos die **Amorphophallus konjac** aangetref. In Figuur 2-9 kan die struktuur van KGM gesien word. KGM besit die hoogste molekulêre gewig (6000 dalton) (Kishida et al., 1978) en die hoogste glukose-inhoud (Kato & Matsuda, 1969) van die bestudeerde glukomannane. Glukose- en mannose-molekule kom in 'n molêre verhouding van 1:1.6 voor (Yiu et al., 1992).



Figuur 2-9 Gedeeltelike molekulêre struktuur van konjak-glukomannan (verkry uit Kruger, 1984)

2.3.3 Fisiologiese effekte

Glukosepolimere (of NSP) verskil ten opsigte van elkeen se eienskappe. Hierdie variasie is gedeeltelik die gevolg van verskillende bindings tussen die glukose-eenhede en polisakkariedkettings. Die oplosbaarheid van en ensiematiese verteerbaarheid word deur hierdie bindings bepaal (Schneeman & Tietyen, 1994). Van die fisiologiese effekte (daarnaas die verwysings) wat met oplosbare NSP geassosieer word is:

- verandering in gastro-intestinale hormoonsekresie (Marks & Turner, 1977)
- ↑ in viskositeit (Schneeman & Tietyen, 1994)
- waterbindingskapasiteit (Schneeman & Tietyen, 1994)
- mikrobiese degradering en fermentering (Cummings & Englyst, 1987; Venter, 1989)
- adsorpsievermoë (Story & Kritchevsky, 1976)
- ↑ in stoelgangvolume (Anderson et al., 1990)
- galsuurbinding (Schneeman & Tietyen, 1994)
- lae risiko vir KHS (Schneeman & Tietyen, 1994)
- benodig langer koutydperk, stimuleer speekselafskeiding en maagsapsekresie (Heaton, 1983)
- verskaf 'n gevoel van versadiging (Duncan et al., 1983)
- strukturele veranderinge in die dundermvilli (Vahouny et al., 1988)
- vertraagde glukose-absorpsie uit dunderm (Meyer & Fink, 1984)
- ↓ van post-prandiale glukemiese respons (Jenkins et al., 1978)
- ↓ in TC, TG en LDL-C, ↑ in HDL-C (Kritchevsky, 1987)
- verbetering in fibrinolise en insulien sensitiwiteit (Schneeman & Tietyen, 1994)

Afkortings:

↓ afname/verlaag

↑ toename/verhoog

2.3.4 Effek van KGM op risikofaktore van koronêre harvatsiektes

Die invloed van KGM op diere en mense soos verkry van studies die afgelope aantal jare word in Tabel 2-9 opgesom. Verskillende dosisse van KGM kan die lipoproteïenprofiel (Kruger, 1984; Vorster, 1987; Venter et al., 1990), fibrinolise (Venter et al., 1990), vastende glukose- (Venter, 1989; Yoshida et al., 1991; Melga et al., 1992) en insulienkonsentrasies (Ebihara et al., 1981; Hopman et al., 1989; Melga et al., 1992) asook die LGI (Vorster et al., 1988) verbeter. Die resultate is egter nie konsekwent ten opsigte van alle parameters en in alle modelle nie.

Tabel 2-9 Die invloed van KGM op risikofaktore in mense en diere

OUTEUR	AANTAL PROEF-PERSONE/DIERE	DUUR VAN STUDIE	HOEVEELHEID KGM PER DAG	INVLOED OP PARAMETERS
Ebihara et al., 1981	7 gesonde jong mans	1 week	5 g	↓ insulien-oppervlakte onder 120 minute kurwe ↓ glukose-oppervlakte onder 120 minute kurwe
Kruger, 1984	18 bobbejane	12 weke	5%/gewig voedsel	↓ TC ↑ HDL-C ↑ % HDL-C van TC
Venter et al., 1987	18 hiperlipidemiese vrywilligers	4 weke	4.5 g	↓ TC ↑ HDL-C ↓ LDL-C ↔ TG
Vorster, 1987	18 bobbejane	12 - 14 weke	5%/gewig voedsel	↓ TC ↓ HDL-C ↓ vastende glukose ↔ TG
Vorster et al., 1988	9 diabetiese persone	12 weke	4.2 g	↓ TC ↑ HDL-C ↑ % HDL-C van TC ↓ LDL-C ↑ TG
Hopman et al., 1988	8 gastriese chirurgie pasiënte	1 maaltyd	2.6 -5.2 g	verbeter hipoglukemie ↓ insulien
Venter et al., 1990	12 bobbejane	9 weke	20 g	↓ TC ↓ VVS ↓ fibrinogeen ↑ HDL-C ↑ % HDL-C van TC ↓ vastende glukose ↑ vastende insulien ↓ maksimum glukose- en insulien inkremente
Yoshida et al., 1991	8 diabetiese rotte	18 weke	15%	↓ TC ↑ HDL-C ↓ vastende glukose ↔ TG
Melga et al., 1992	24 tipe II diabete	2 dae	15 g	↓ maksimum glukose- en insulien inkremente ↓ insulien

Afkortings:

↑ toename ↓ afname ↔ geen/nie betekenisvolle verandering

2.3.4.1 Meganisme van werking van NSP

Die fisies-chemiese en gastro-intestinale effekte van NSP verlaag TC waarskynlik deur een of 'n kombinasie van die volgende meganismes:

- verandering in galsuurabsorpsie en -metabolisme;
- verandering in lipiedabsorpsie en -metabolisme;
- kortkettingvetsuur(KKVS)produksie as gevolg van fermentasie in die kolon;
- veranderinge in die konsentrasies/sensitiwiteit van insulien en ander hormone (Venter, 1989; Anderson et al., 1990).

In 'n oorsigartikel deur Anderson et al. (1990) word die voorgestelde meganismes volledig bespreek. Venter et al. (1990) spekuleer dat NSP, wat 'n voorloper van KKVS is, plasmastollingsfaktore mag beïnvloed. Fibrinogeensintese word in die lewer deur verhoogde VVS-vlakke in die sirkulasie gestimuleer. KGM verlaag vastende VVS-konsentrasies en kan dus op dié manier fibrinogeen verlaag asook insulien sensitiwiteit verbeter (Venter et al., 1990). Die verbetering in glukosemetabolisme (afname in vastende glukose) en laer maksimum glukose-inkrement tydens glukosetoleransietoetse, is waarskynlik die gevolg van veranderinge in dundermfunksie en verbeterde insulien sensitiwiteit (Venter, 1989). Laer vastende insulien wat tot verbeterde insulien sensitiwiteit lei, kan ook aan die effek van KGM op glukose-absorpsie toegeskryf word (Vorster, 1987).

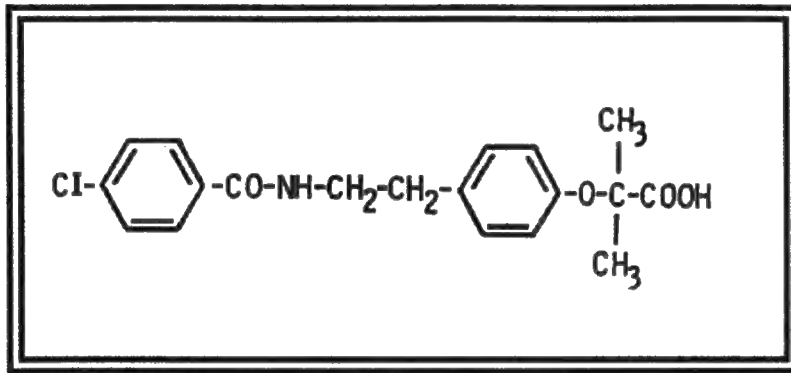
2.4 BESAFIBRAAT

2.4.1 Inleiding

Die lipiedverlagende medikament, besafibraat, is in die onderhawige studie aan die proefdiere toegedien. Die struktuur, meganisme van werking en effek op risikofaktore van KHS sal vervolgens bespreek word.

2.4.2 Struktuur

Besafibraat (BF), een van die nuwer derivate van die fibrate, is 'n hipolipidemiese middel met 'n kragtige invloed (Ståhlberg, 1992) waarvan die hoofbestanddeel klofibraat is (Catapano, 1992). Besafibraat 2{4-(2-(4-chloorbensamido)etiel)fenoksied}-2-metiel-propioonsuur) is struktureel verwant aan ander fibriensuurderivate en die struktuur daarvan word skematies in Figuur 2-10 voorgestel (Ståhlberg, 1992).



Figuur 2-10 **Strukturformule van besafibraat**
(verkry uit Ståhlberg, 1992)

Alhoewel die fibrate as veilige en effektiewe lipiedverlagende medikamente beskou word (Karhapaä et al., 1992), behoort dieetwysiging die eerste stap in die behandeling van hiperlipoproteïenemiese pasiënte te wees (Kesäniemi, 1991). BF word onmiddellik en bykans volledig vanuit die standaard tabletvorm in die gastro-intestinale kanaal (GIK) geabsorbeer. Per geleentheid kan GIK-versteurings soos tydelike verlies van aptyt, naarheid, vomering en diaree met BF-inname voorkom. Ander minder algemene simptome byvoorbeeld hoofpyne, kutane reaksies en insomnia (slaaploosheid), is net soos die bogenoemde GIK-versteurings matig en lig, en die onttrekking van die medikament as gevolg van newe-effekte is selde nodig (Monk & Todd, 1987).

2.4.3 Effek van besafibraat op risikofaktore van KHS en die meganisme van werking

- **Effek op lipoproteïenmetabolisme**

BF verlaag effektief plasma-TC en -TG in normale en hiperlipoproteïenemiese mense en diere (Kazumi et al., 1990; Klosiewicz-Latoszek & Szostak, 1991; Karhapaä et al., 1992). Die daling in TG-vlakke is waarskynlik die resultaat van 'n verlaagde TG-produksie (Catapano, 1992), 'n toename in die VLDL-katabolisme (Karhapaä et al., 1992) óf 'n kombinasie van die twee meganismes (Catapano, 1992). Die langtermyn effek van BF op VLDL-triglisieriedvorming in die rot in vivo, is deur Kazumi et al. (1990) ondersoek. Dié studie bring aan die lig dat TG-sekresie nie noodwendig affekteer word as plasma-TG-konsentrasies daal nie. BF versnel waarskynlik die verwydering van VLDL-triglisieriede uit die sirkulasie deur stimulering van die lipoproteïenlipase-aktiwiteit (Kazumi et al., 1990). Dié meganisme van lipase-prikkeling is steeds onduidelik, maar mag verband hou met 'n toenemende sintese van die ensiem of 'n verandering in die beskikbaarheid daarvan (Ståhlberg, 1992).

Endogene hipertriglisieridemie word met insulienweerstand geassosieer wat weer 'n bydrae tot hoë VWS-vlakke tydens hiperlipoproteïenemie kan lewer (Karhapaä et al., 1992). Vetsuurbeskikbaarheid

het 'n opmerklige invloed op die tempo van TG-sintese in die lewer siende dat VVS die hoofbron van TG-produksie is (Karhapaä et al., 1992). Fibrate verlaag vastende VVS-konsentrasies in mense en toon 'n afname in die (vastende) VVS-toevoer aan die lewer met 'n gevolglike daling in plasma-TG-vlakke (Catapano, 1992). Karhapaä et al. (1992) bevind egter dat VVS-vlakke konstant bly met BF-behandeling ten spyte van dalings in VLDL- en TG-konsentrasies.

'n Ander minder gedokumenteerde meganisme waardeur plasma-TG-konsentrasie deur fibrate beïnvloed kan word, is deur 'n verminderde lipiedabsorpsie en/of chilomikronvorming (Catapano, 1992).

Die daling in TC as gevolg van BF-toediening is minder prominent as die effek op TG-vlakke (meestal kom 'n verlaging van 6-10% voor) (Yoshiaki et al., 1988), maar dit bly 'n konstante bevinding in mense en diere (Catapano, 1992). Volgens Yoshikuni et al. (1988) het fibriensuuranaloe soos klofibaat en besafibaat gewoonlik swak hipocholesterolemiese effekte in primate soos bobbejane en ape, maar betekenisvolle verlagings kom in mense voor (Klosiewicz-Latoszek & Szostak, 1991). 'n Versnelde VLDL -katabolisme mag ook moontlik hier die meganisme van werking wees (Yoshiaki et al., 1988). Daar bestaan kontroversie oor die effek van fibrate op cholesterol-sintese. Inhibering van cholesterolproduksie in vivo kan moontlik 'n rol in die bepaling van die hipocholesterolemiese effekte van fibrate speel.

• HDL-C, LDL-C, Apo A en Apo B

'n Bykomende verhoging in HDL-C en Apo A vlakke en dalings in LDL-C en Apo B konsentrasies tydens BF-behandeling word ook deur verskeie studies aangetoon (Catapano, 1992; Karhapaä et al., 1992; Klosiewicz-Latoszek & Szotak, 1990). Die LDL-C verlagende effek van BF word waarskynlik deur 'n verhoogde opruiming van LDL-C deeltjies in die plasma, by wyse van 'n toename van LDL-C reseptore in die selle, bemiddel. Dié verhoogde LDL-C reseptor katabolisme is moontlik die gevolg van 'n daling in die intrasellulêre cholesterolpoel as gevolg van inhibisie van die endogene cholesterol-sintese-proses (Ståhlberg, 1992).

'n Ander moontlike verklaring vir die afname of normalisering van LDL-C-vlakke met BF-terapie, word deur Catapano (1992) opgesom. Tydens hipertriglisëridemie is LDL-C ryk aan TG. Hierdie abnormaliteit resulteer in ten minste twee metaboliese steurnisse:

- die wisselwerking tussen LDL-C en die reseptore is swak as gevolg van 'n veranderde struktuur van die LDL-C-reseptor ligand (Apo B-100) en
- minder cholesterol per deeltjie word aan die selle gelever. BF-inname herstel dié metaboliese afwykings ten volle (Catapano, 1992).

Die styging in HDL-C-vlakke is 'n reproducerende effek in hipertriglisidemiese pasiënte en het betrekking op die toename in VLDL-katabolisme wat tydens BF-behandeling voorkom (Catapano, 1992). Fibrate verander of herstel die strukturele samestelling van veranderde HDL-partikels (Bard et al., 1992) en kan HDL-C-sintese stimuleer (Catapano, 1992). Die *in vivo*-studie van Kazumi et al. (1990) op TG-produksie in rotte toon 'n daling in HDL-C-konsentrasies, maar bevestig tog die aanname dat BF-terapie HDL-C in mense laat toeneem. Dié teenstrydige resultate tussen mense en rotte is onduidelik en geen verklaring is daarvoor bekend nie.

Die invloed van fibrate op plasma-apolipoproteïenvlakke is in ooreenstemming met die effek wat medikamente op plasmalipiede het (Catapano, 1992). Fibrate bind aan lipoproteïene *in vitro*, indien dit die geval *in vivo* is kan die lipied- en apolipoproteïenstruktuur (deur 'n toename in die katabolisme daarvan) beïnvloed word (Catapano, 1992). Dit is inderdaad die aanname wat Bard et al. (1992) maak, naamlik dat die styging in Apo A met fenofibraat-inname aan 'n strukturele wysiging van HDL-partikels toegeskryf kan word. In die lig daarvan dat hoë Apo B-konsentrasies met KHS geassosieer word, is die Apo B-verlagende effek van BF net so voordelig soos die daling in LDL-C (Bard et al., 1992; Klosiewicz-Latoszek & Szostak, 1991; Bimmermann et al., 1991). Verdere studies behoort oor die moontlike meganismes uitgevoer te word om lig op die saak te werp.

- **Lp(a)**

Verhoogde Lp(a)-vlakke, 'n onafhanklike risikofaktor vir KHS, kan volgens Bimmermann et al. (1991) effektief in hiperlipoproteïemiese pasiënte met BF-terapie verlaag word. Omdat Lp(a)-sintese met VLDL-vorming geassosieer word, kan die inhibering van VLDL-sintese 'n afname in Lp(a)-konsentrasies in die bloed tot gevolg hê (Bimmermann et al., 1991). Die effek van BF op Lp(a) word die beste in pasiënte met hoë basislyn-Lp(a)-waardes waargeneem. Korttermynbehandeling met lipiedverlagende middels soos BF beïnvloed Lp(a)-konsentrasies nie so merkwaardig soos oor langer tydperke (42 weke) nie (Bimmermann et al., 1991). Eers na 18 weke het betekenisvolle verlagings voorgekom (n=70). 'n Ondersoek na die invloed van BF op hipertriglisidemie deur Karhapaä et al. (1992) het aan die lig gebring dat 400 mg BF/dag vir 'n tydperk van twee maande, Lp(a)-konsentrasies in hiperlipoproteïemiese pasiënte (n=13, nie-diabetiese mans) laat toeneem of dit onveranderd laat. Die navorsers kom tot die gevolgtrekking dat die metaboliese regulering van Lp(a) onafhanklik van TG-metabolisme is (Karhapaä et al., 1992).

2.4.3.1 Effek op hemostase

Die invloed van BF op fibrinolitiese aktiwiteit is van groot belang, aangesien verhoogde fibrinogeenvlakke 'n onafhanklike risikofaktor vir KHS is (Vorster & Venter, 1993). 'n Merkbare verlaging (Bo et al., 1991) of normalisering (Catapano, 1992; Ståhlberg, 1992) van fibrinogeenkonsentrasies in reaksie op BF-behandeling in mense en diere, is gerapporteer. Die verlaging is meer doeltreffend in proefdiere en persone wat hiperfibrinogenemies is. Inleidende

studies dui daarop dat fibrinogeensintese moontlik ingekort word tydens BF-terapie (Catapano, 1992). Volgens Bo et al. (1991) kan die daling toegeskryf word aan fibraat-geïnduseerde inhibisie van hepatiese sintese en/of verhoogde fibrinolitiese aktiwiteit. Hulle navorsing dui daarop dat BF die aktivering van die stollingskaskade verminder en die hemoreologiese patroon verbeter (Bo et al., 1991).

Plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1 (PAI-1), die fisiologiese inhibeerder van weefselplasminogeen- en urokinaseaktiveerders (tPA en uPA), word ook as 'n risikofaktor vir KHS beskou (kyk afdeling 2.1.3.6.6). Die fibraat, gemfibrozil, verminder PAI-1-aktiwiteit in pasiënte met hiperlipoproteïenemie (Fuji et al., 1993; Haire, 1991). Fibrate onderdruk PAI-1-sintese in vaskulêre endoteelselle direk (Ståhlberg, 1992). Die vermindering van serum- en plasmaviskositeit in hiperlipoproteïenemiese pasiënte ná BF-inname, mag bydra tot die verbetering in lipoproteïen- en stollingsprofiële (Ståhlberg, 1992).

2.4.3.2 Effek op insuliesensitiwiteit

Endogene hipertriglisëridemie word met insulienweerstand en 'n ingekorte glukose-metabolisme geassosieer (Karhapaä et al., 1992). 'n Moontlike voordelige effek op glukose-metabolisme van die verlaging van TG deur hipolipidemiese medikasie, is in hiperlipidemiese pasiënte bestudeer (Karhapaä et al., 1992). BF-behandeling (400 mg/dag) verlaag vastende glukosevlakke betekenisvol na twee maande, maar het geen invloed op vastende insulienwaardes nie (Karhapaä et al., 1992). In teenstelling met ander navorsers se bevindings dat BF glukoseverdraagsaamheid in pasiënte met of sonder diabetes verbeter, neem Karhapaä et al. (1992) geen betekenisvolle veranderinge in glukosetoleransietoets en insuliesensitiwiteit in proefpersone met normale GTT en gekombineerde hiperlipoproteïenemie waar nie. Hulle kom dus tot die gevolgtrekking dat BF geen betekenisvolle effekte op insuliesensitiwiteit het nie en dat insulienweerstand in hiperlipidemiese pasiënte waarskynlik oorerflik is en nie van TG-konsentrasies afhang nie.

2.4.3.3 Lewer

Die meganisme van werking van BF in die lewer soos wat dit tans aan die mens bekend is, word deur Ståhlberg (1992) in 'n oorsigartikel uiteengesit. Dit is goed gedokumenteer dat hipolipidemiese medikasie soos BF en fenofibraat merkbare veranderinge byvoorbeeld hepatomegalie, in die lewers van muise en rotte induseer. Sulke medikasie wat vir kliniese gebruik ingeneem word, word gewoonlik oor 'n langtermyn gebruik en die hepatokarsinogeniese effek daarvan wat in dierlike lewers waargeneem is, is dus baie belangrik. In 'n studie deur Watanabe et al. (1989) is die invloed van BF op hepatiese peroksisoomvermenigvuldiging in verskillende spesies (onder meer Wistar-rotte, konyne, marmotte en rhesus-ape) ondersoek. Geen veranderinge in die hepatiese peroksisoomgeassoieerde ensiemaktiwiteite is gevind nie. BF beïnvloed dus hepatiese peroksisome in ape baie min. Alhoewel bepaalde stellings aangaande die effek van BF op menslike peroksisome nie gemaak

kan word nie, bestaan daar tog oortuigende bewyse dat die toksisiteit wat in ander dierlike spesies voorkom, nie op die mens van toepassing is nie (Watanabe et al., 1989).

Die tempobepalende stap van cholesterol sintese in die lewer word deur die ensiem HMG KoA-reduktase gekataliseer. Verskeie studies het aangetoon dat die toediening van BF (0.15 - 0.3% van die dieet) in rotte vir 7 dae die aktiwiteit van hierdie ensiem in hepatiese mikrosome inhibeer (Monk & Todd, 1987). 'n Ooreenstemmende meganisme in mense is egter nog nie gedokumenteer nie.

Aangesien die vetsuursamestelling van gliserolipiede 'n belangrike rol in die beheer van lipiedmetabolisme speel, kan die invloed van fibriensuurderivate op ensiemaktiwiteite (wat verband hou met vetsuursintese) betekenisvol wees. Soogdierselle is in staat om die kettinglengte van vetsure deur die gesamentlike meganisme van verlenging en ensieme te wysig (Sanchez et al., 1993). Fibrates inhibeer mikrosomale vetsuurverlenging. Die inhibisie beïnvloed die ensieme betrokke by die verlenging direk en nie die vetsure as sodanig nie. BF het 'n groter invloed op die verlengingsproses as klofibaat (Sanchez et al., 1993).

2.5 SAMEVATTING

Alhoewel die KHS-mortaliteit dus as gevolg van beter behandelingsmetodes afgeneem het, neem die voorkoms van KHS in Westerse lande steeds toe (Enig, 1994). Die tradisionele behandelingsmetodes van KHS naamlik dieet- en/of medikamentintervensie, word dus bevraagteken. Aangesien primate as geskikte navorsingsmodelle vir KHS beskou word (Kruger, 1984), is die ondersoek na die effek van die behandelingsmetodes in diere soos bobbejane ideaal waar etiese aspekte ter sprake kom. Die effek van besafibraat op KHS-mortaliteit is tans nog onbekend (Ståhlberg, 1992) en die meganisme van werking van die medikament en NSP om die risiko vir KHS te verminder nog onduidelik. Om meer lig op die leemtes te werp, is 'n risikomodell ontwikkel en die effekte van KGM en BF op risikofaktore biochemies, antropometries en in die lewer ondersoek.

HOOFSTUK 3

3. EKSPERIMENTELE METODEDES

3.1 INLEIDING

Eksperimentele ondersoeke van KHS in mense word deur praktiese en etiese faktore bemoeilik. Vanweë die noue verwantskap ten opsigte van die anatomie, fisiologie, biochemie en filogenetika tussen nie-menslike primate en die mens, word primate as geskikte dierlike modelle vir KHS-navorsing beskou (Kritchevsky, 1970; Kruger, 1984; Kushwaha et al., 1990). Die eksperimentele metodes wat in 'n ondersoek met nie-menslike primate gebruik word, behoort noukeurig beplan te word sodat dit aan die unieke behoeftes van die betrokke spesies kan voldoen, maar steeds vir die navorser van toepassing kan wees op die menslike prototipe waarop die studie gemik is. In studies waar die invloed van dieetfaktore en medikasie op proefdier ondersoek word, is dit belangrik om die nutriëntinname so noukeurig moontlik te kontroleer. In die onderhawige studie is bobbejane (*Papio ursinus*) as modelle gebruik om die invloed van 'n dieetkomponent (konjak-glukomannan) en 'n medikament (besafibraat) op die risikofaktore en -merkers van KHS te ondersoek. In hierdie hoofstuk word die versorging van proefdier, die studie-ontwerp en alle metodes gebruik om die risikoprofiel van die bobbejane te meet, uiteengesit en gemotiveer.

3.2 VERSORGING VAN DIE PROEFDIERE

3.2.1 Algemeen

Twintig volgroeide, wilde mannetjiesbobbejane (*Papio ursinus*) met 'n gemiddelde gewig van 24.1 kilogram (kg) (standaardafwyking [SA] 3.2) is vanaf die distrik Port Elizabeth verkry. Die proefdier is individueel in hokke in die Potchefstroomse Universiteit vir Christelike Hoër Onderwys (PU vir CHO) se Proefdiersentrum onder die volgende gekontroleerde toestande vir 8 weke gestabiliseer en geakklimatiseer:

- Dag-nagsiklus: 6h00 - 18h00 - 6h00
- Temperatuur: 21°C ± 0.5°C
- Relatiewe humiditeit: 50% ± 5%
- Lugwisselings: 18 wisselings per uur

- Lugfilters: HEPA[®] (high efficiency particles airfilters)-lugfilters
- Druk: positief
- Hokke: draadroostervloere
- Hokhoogte: 1.5 m
- Vloeroppervlak van hok: 0.81 m²
- Dieet: perdevoer (Excella[®], Viljoenskroon V15181) en water *ad libitum* en een lemoen/bobbejaan/dag.

'n Volledige kliniese ondersoek is ná akklimatisering deur 'n gekwalifiseerde veearts uitgevoer. Die proefdiere is teen intestinale parasiete met Ivermectum[®] (Logosagved G541, 1 mL/50 kg) behandel en vir tuberkulose getoets.

3.2.2 Gedragstimuli

Psigososiale stimuli vir proefdiere in aanhouding is noodsaaklik omdat 'n gebrek aan die normale blootstelling wat 'n dier in vrylewende situasies sou ervaar, gedrag, metabolisme en dus die resultate van die eksperimentele studie kan beïnvloed (Bayne, 1991). In die onderhawige eksperiment is gepoog om nie-sosiale beweging, voedselinname en manipuleringsgedrag in die proefdiere te stimuleer.

Kettings is in die middelbopunt van die hok geheg sodat die diere daaraan kon hang en swaai. 'n Metaalroosterplaat is in die middel aan die agterkant van die hok geheg sodat die bobbejaan twee vlakke gehad het om op te sit (kyk Figuur 3-1). Die houers waarin die diere voedsel ontvang het, was diep sodat hulle daarin moes krap om dit by te kom. Waar moontlik is voedsel in kleiner stukkies voorsien om die tydperk aan die eetproseses gespandeer te verleng. Dit het die hondeblokkies, toebroodjies in helftes, sjokolade in blokkies en brosbekuitjies ingesluit. Die vrugte is ook met skille verskaf sodat tyd aan die afskil daarvan spandeer kon word.

Die vrugte en toebroodjies is meestal met koerantpapier toegedraai of in plastiessakkies geplaas om psigososiale stimulasie te bied. Tennisballe om mee te speel asook telefoongidse en tydskrifte wat opgeskeur kon word het as verrykingsapparaat gedien. Wanneer beskikbaar, is strooi op die grondoppervlak van die hokke gestrooi. Voedselitems of verrykingsapparaat wat daarin val is dan weer gesoek en dit het ook as stimuli gedien.

3.3 ETIESE OORWEGINGS

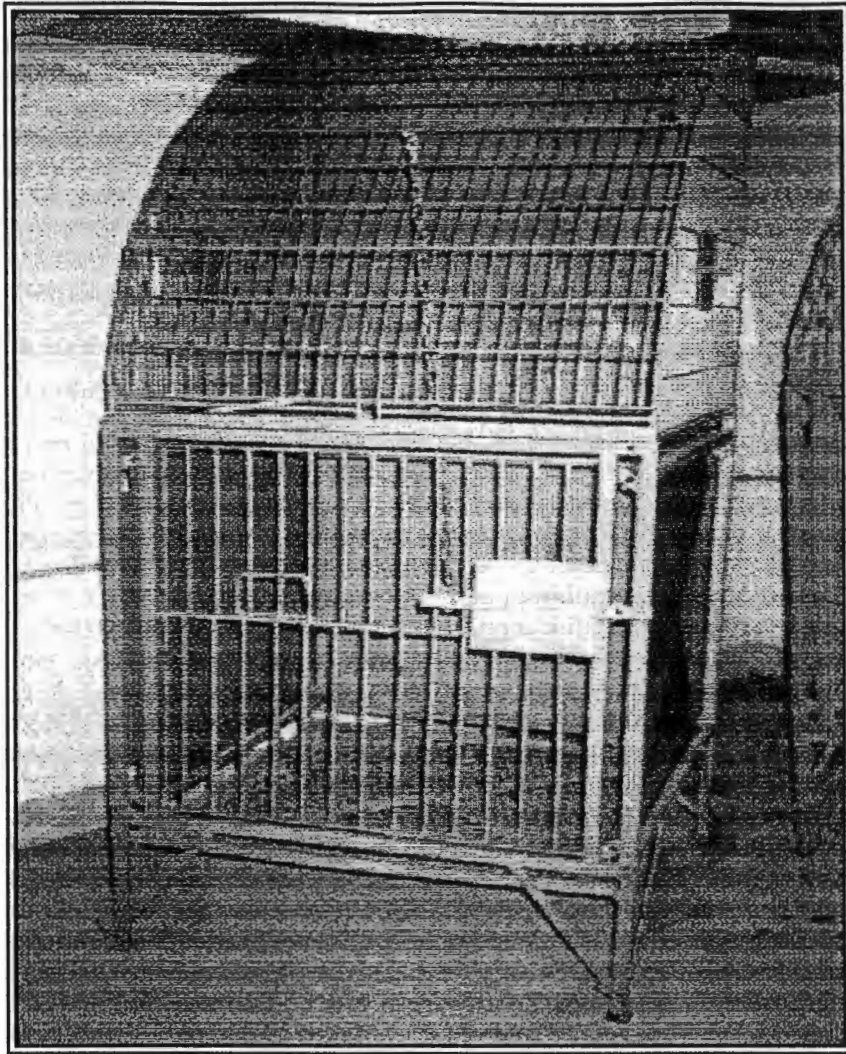
- Die Etiekkomitee van die PU vir CHO het toestemming verleen vir die uitvoering van dié projek (Projek no. HHK12D8-91)
- Soos reeds aangedui, is die gebruik van proefdiere in 'n studie van dié aard, waar lewermonsters benodig word om die meganisme van werking van dieet en medikasie te ondersoek, onvermydelik. Daar is egter seker gemaak dat die aantal proefdiere en die tydperk van aanhouding tot die minimum beperk word.
- Verder is daar seker gemaak dat die proefdiere onder optimale toestande onder beheer van 'n gekwalifiseerde veearts gehuisves is.

Die proefdiere is aan die einde van die eksperiment 'n oormaat narkose toegedien en etiese probleme rondom vrylating of gebruik in ander eksperimente het dus nie ontstaan nie.

3.4 STUDIE-ONTWERP

Die studie-ontwerp waarvolgens die proefneming uitgevoer is het uit vier fases bestaan. Dit word in Tabel 3-1 uiteengesit en kan soos volg opgesom word: Gedurende Fase 1 het stabilisering en akklimatisering plaasgevind en is die proefdiere perdevoer (Excella[®], Viljoenskroon) *ad libitum* en 'n lemoen per bobbejaan per dag gevoer soos reeds uitgetoon. Tydens Fase 2 is 'n dieet met 'n Westerse samestelling, na eksperimentering met verskeie voedselsoorte, ontwikkel. Fase 1 en 2 kan dus gesamentlik as 'n stabiliserings- en inlooffase beskou word.

Die daaropvolgende agt weke in Fase 3 is die proefdiere die Westerse dieet gevoer en vetsugtige, hiperlipoproteïenemiese proefdiermodelle is geskep. In Fase 4 is die bobbejane ewekansig in twee groepe ingedeel en is Groep 1 (n=10) se daaglikse inname met besafibraat (6.7 mg/kg/dag) gesupplementeer en Groep 2 (n=10) is 'n oplosbare dieetveselsupplement, konjak-glukomannan (20 g/dag) gevoer. Beide ingrepe het agt weke geduur.



Figuur 3-1 Hokke waarin proefdiere aangehou is

3.5 DIEETINGREPE

Gedurende Fase 1 is die diere perdevoer *ad libitum* en lermoene gevoer. In Fase 2 is die Westerse dieet saamgestel en in Fase 3 is die bobbejane die Westerse dieet gevoer. In die laaste Fase is die proefdiere die Westerse dieet met KGM of BF gevoer.

Munisipale kraanwater was *ad libitum* gedurende die duur van die eksperiment beskikbaar. Na die stabiliseringsfase (Fase 1) is 'n dieet met 'n Westerse samestelling ontwikkel wat aanvaarbaar vir die bobbejane sou wees. 'n Tipiese Westerse dieet word deur 'n hoë vet-, lae veselinname gekenmerk (Mahan & Arlin, 1992). Verskillende voedselprodukte is aan die

bobbejane gegee en dié wat gereedlik ingeneem is, is vir die Westerse dieet in aanmerking geneem.

Daar is begin deur 200 g hondeblokkies (Brakanjan[®] no. V9796) met 30 mL varkvet (Eskort Varkvet[®], Eskort Bacon Co-operative Ltd., Heidelberg) daaroor gegiet, daagliks vir elke bobbejaan te gee. Vrugte is deurlopend aan die bobbejane gevoer. Bobbejane is nie in staat om askorbiensuur te sintetiseer nie en moet dit dus deur die dieet, byvoorbeeld in die vorm van vrugte, inneem. Hierdie voedselsoorte is goed ingeneem en dit was duidelik dat die hondeblokkies met baie vet omhul voorkeur bo droër blokkies geniet het.



Om die tipiese hoë verfynde koolhidraat-inhoud van 'n Westerse dieet te simuleer is brosbekuitjies (Eet-Sum-Mor[®], Bakers Ltd., Pinetown), glukoselekkers (Jelly Beans[®], Beacon (Pty) Ltd., Durban) en gewone wit melksjokolade (Nestle SA (Pty) Ltd., Randburg) aan die bobbejane gegee. Aangesien glukoselekkers nie energie-dig is nie, is slegs die brosbekuitjies en wit sjokolade vir die Westerse dieet in aanmerking geneem.

Venter et al. (1990) het 'n mengsel van meliemeel, uitgebraaide beesvet, sukrose en 'n kommersieel vervaardigde proteïen-, vitamien- en mineraalbevattende dieetsupplement, PVM[®] (PVM Products [Pty.] Ltd., Silverton), gebruik om bobbejane te voer. Dieselfde mengsel is in die vorm van balletjies aan die proefdiere in dié onderhawige eksperiment gegee, maar dit was nie vir die diere aanvaarbaar nie. Dié moontlikheid vir die Westerse dieet is dus uitgeskakel.

Toebroodjies bestaande uit twee dik snye witbrood (100 g elk) met 'n mengsel van grondboontjiegbotter (Yum-Yum[®], Premier Food Industries Ltd., Killamey), margarien (Floro[®], Vandenbergh Foods (Pty.) Ltd., Durban) en stroop (Illovo[®], CG Smith Sugar Ltd., Natal) daarop is vir die bobbejane gevoer. Die proefdiere het hierdie samestelling goed aanvaar en daar is besluit om dit as basis van die Westerse dieet te gebruik.

'n Westerse dieet, bestaande uit sommige van die genoemde toetsprodukte, is saamgestel en die inhoud daarvan word in Tabel 3-2 aangedui. Die diere is vir agt weke die Westerse dieet gevoer, waarvan koolhidrate 52.3 %, vet 35.3 % en proteïene 12,2 % van die totale energie uitgemaak het. Die nutriëntontleding van die Westerse dieet is met behulp van die Mediese Navorsingsraad se voedselsamestellingstabelle (Langenhoven et al., 1991) bereken en word in Tabel 3-3 weergegee. In Bylae A word die volledige nutriëntsamesstelling van elke voedselsoort afsonderlik uiteengesit.

Tabel 3-1 Studie-ontwerp

TYDSDUUR	BEHANDELING	PARAMETERS
Fase 1 Week 0 - 8	Stabilisering en akklimatisering Perdevoer ad libitum en lemoene	Week 0: Liggaamsgewig Week 8: Liggaamsgewig en volledige lipiedprofiel, vastende insulien en glukose, serumproteïene en plasmastollingsfaktore
Fase 2 Week 8 - 12	Eksperimentering met voedselsoorte aanvaarbaar vir bobbejane om 'n Westerse dieet saam te stel	Week 12: Volledige antropometriese en lipiedprofiel
Fase 3 Week 12 - 20 	Westerse dieet word gevoer	Week 20: Volledige antropometriese en lipiedprofiel, vrye vetsure, glukosetoleransietoetse, vastende insulien, insulien tydens glukosetoleransietoetse, serumproteïene en plasmastollingsfaktore
Fase 4 Week 20-28 	Ewekansige verdeling in twee groepe : Groep 1: n=10 Westerse dieet met besafibraat Groep 2: n=10 Westerse dieet met konjak- glukomannan gesupplementeer	Week 28: Volledige antropometriese en lipiedprofiel, vrye vetsure, glukosetoleransietoetse , vastende insulien, insulien tydens glukosetoleransietoetse en plasmastollingsfaktore Lewermonsters

Die tydskedule van voedselverskaffing aan die proefdiere gedurende weksdae is in Tabel 3-4 uiteengesit. Voedsel is vyf maal per dag deur die Proefdiersentruimpersoneel of die navorser voorsien. Tydens naweke is voedsel slegs twee maal per dag verskaf. Gedurende die oggende is toebroodjies en hondblokkies gegee en smiddags brosbekuitjies, sjokolade en vrugte. Die voedselinname van die bobbejane is deur die Proefdiersentruimpersoneel op vorms soos in Bylae B uiteengesit, op 'n daaglikse basis aangeteken.

Nadat die Westerse dieet vir agt weke gevoer is, is die vetsugtige, hiperlipoproteïenemiese bobbejane ewekansig in twee groepe verdeel. Groep 1 is die lipiedverlagende medikament, besafibraat (BF) (Bezalip Retard®, Boehringer Mannheim [BM]) tesame met die Westerse dieet gevoer. Die oplosbare gelvesel konjak-glukomannan (KGM) is aan Groep 2 saam met die Westerse dieet gevoer.

Tabel 3-2 Samestelling van die Westerse dieet

BESTANDDEEL	HOEEVELHEID PER BOBBEJAAN PER DAG
Witbrood	200 g
Grondboontjebotter	40 g
Margarien	20 g
Stroop	20 g
Brosbekuitjies	80 g
Wit sjokolade	30 g
Hondblokkies	100 g
Vrug (lemonen/appel)	80 g

Tabel 3-3 Nutriëntontleding van die Westerse dieet sonder die veselsupplement en medikament

NUTRIËNTE		HOEVEELHEID IN DIEET
Totale energie	(kJ)	7736
	(kKal)	1865
Totale proteïene	(g)	56.5
Plantproteïen	(g)	53.8
Dierlike proteïen	(g)	2.7
% Energie: proteïen		12.2
Totale vet	(g)	76.6
Versadigde vetsure	(g)	24.1
Poli-onversadigde vetsure	(g)	15.8
Mono-onversadigde vetsure	(g)	24.6
% Energie: vet		37.1
Cholesterol	(mg)	53.6
Totale koolhidrate	(g)	238.0
% Energie: koolhidrate		51.2
Suiker	(g)	54.3
Vesel	(g)	12.4
Kalsium	(mg)	321.2
Yster	(mg)	10.6
Magnesium	(mg)	149.7
Fosfor	(mg)	482.6
Kalium	(mg)	944.6
Natrium	(mg)	1754.6
Sink	(mg)	4.3
Koper	(mg)	1.5
Mangaan	(mg)	2.4
Vitamien A	(RE)	576.3
Tiamien	(mg)	0.8
Riboflavien	(mg)	0.8
Niasien	(mg)	10.2
Vitamien B6	(mg)	0.6
Folaat	(µg)	123.8
Pantoteensuur	(mg)	2.5
Biotien	(µg)	4.2
Vitamien C	(mg)	42.4
Vitamien D	(µg)	1.2
Vitamien E	(mg)	15.1

Tabel 3-4 Daaglikse tydskedule van voedselverskaffing aan die bobbejane gedurende weksdae

TYD	VOEDSELSOORT
9:00	½ Toebroodjie
11:00	Hondeblokkies
13:00	Vrug
14:00	½ Toebroodjie
16:00	Brosbeskuitjies en sjokolade

Tabel 3-5 Formule om besafibraat se bitter smaak te verbloem (Parsons, 1993)

BESTANDDEEL	PERSENTASIE
Besafibraat	4.2
Sitroensuur	15.6
Natriumchloried	60.6
Versoeter (Equal®, Searle Johannesburg)	10.5
Mononatriumglutamaat	9.1

3.6 BEHANDELING MET BESAFIBRAAT

In hierdie studie is die effek van besafibraat op KHS-risikofaktore met dié van KGM vergelyk., Volgens Karhapaä et al. (1992) verlaag besafibraat plasmatrigliseried- en cholesterolkonsentrasies met onderskeidelik 41.8 % en 3.6 % en verhoog HDL-C met 23.4 % in hiperlipidemiese persone . Eksperimentele studies toon aan dat besafibraat 'n komplekse effek op lipoproteïene en die ensieme betrokke by lipiedmetabolisme in mense het (Catopano, 1992). Die Westerse dieet van die bobbejane is in Fase 4 met 6.7 mg besafibraat/kg

liggaamsgewig/bobbejaan/dag aangevul. Die besafibraat tablette is deur Boehringer Mannheim (BM), Duitsland verskaf. Omdat besafibraat 'n bitter en onaangename smaak het, is dit met 'n formule gemeng om dit meer aanvaarbaar te maak. Die formule is by die grondboontjiebotter-stroop-margarinemengsel gevoeg. Die formule, wat in Tabel 3-5 aangetoon word, is op aanbeveling van mnr. WA Parsons (Haarmann & Reimer SA (Pty) Ltd., Isando) saamgestel, nadat dit deur die navorser aangepas is. Dieselfde hoeveelheid natriumchloried (tafelsout) (5 g/proefdier/dag) is by die KGM-groep (Groep 2) se voedsel gevoeg om die natriuminhoud van albei groepe se diëte te balanseer.

3.7 BEHANDELING MET KONJAK-GLUKOMANNAN

Die oplosbare hemisellulose KGM het 'n lineêre struktuur met glukose- en mannose-eenhede in die ketting (Southgate, 1976). In Japan is dit lank reeds 'n algemene en bekende voedselsoort wat van die *Amorphophallus konjak*-plant afkomstig is (Ebihara et al., 1981). Die KGM in die onderhawige studie gebruik, is van Birchacres Apteek, Kempton Park verkry. Twintig gram KGM per bobbejaan is daagliks tot die Westerse dieet toegevoeg deur dit met die grondboontjiebottermengsel te meng. Die toevoeging het geen verskil aan die aanvaarbaarheid van die dieet gemaak nie.

3.8 ANTROPOMETRIESE BEPALINGS

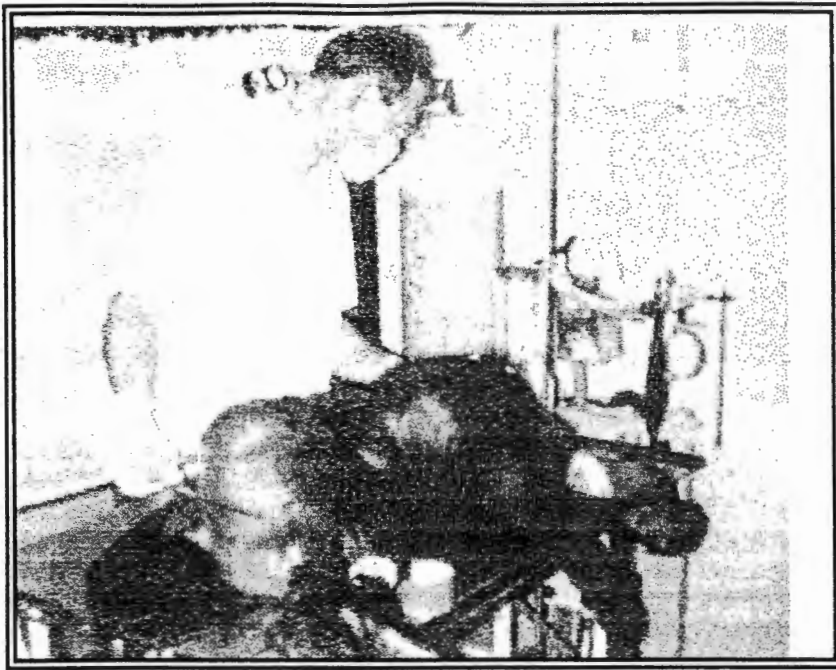
Antropometriese veranderlikes is deur navorsers van die Departement Biokinetika aan die PU vir CHO uitgevoer. Alle velvoue is met behulp van 'n John-Bull[®] velvoutang met 'n konstante druk van 10 g/mm² bepaal. Die omtrekke is met 'n Harpenden-staalmaatband geneem.

3.8.1 Liggaamsgewig

Die proefdiere se liggaamsgewig (LG) is met behulp van 'n geykte elektroniese weegskaal (Toledo, Switzerland), wat akkuraat tot die naaste 0.1 (tiende) van 'n kilogram meet, bepaal. 'n Voorafgeweegde persoon het die betrokke genarkotiseerde bobbejaan in sy arms getel en die persoon se LG is dan van die gesamentlike liggaamsgewig afgetrek. Dieselfde persoon en weegskaal is deurgaans gebruik.

3.8.2 Romplengte

Die maksimale afstand tussen die proefdier se *verteks* en die mees inferior punt van die *gluteus maximus* staan as die romplengte (RL) bekend (Lohman et al., 1988). Die proefdiere het op hul sye tydens die meet van hierdie veranderlike gelê. Die bobbejane se romplengtes is met 'n Harpenden antropometer tot die naaste 0.1 (tiende) van 'n sentimeter bepaal (Figuur 3-2).



Figuur 3-2 Die romplengte word gemeet

3.8.3 Liggaamsgewig-indeks

Die liggaamsgewig-indeks (LGI) is met die volgende formule bereken (Kemnitz et al., 1989):

- $$\text{LGI} = \frac{\text{LG (kg)}}{\text{romplengte}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$$

3.8.4 Nekvelvou

Die nekvelvou (NV) is vertikaal aan die laterale gedeelte van die nek, op die halfpadmerk tussen die sentrale eindpunt van die klavikel (sleutelbeen) en mandibel (kakebeen) geneem. Hierdie bepaling is eie aan die *Papio*-spesie en word nie op die mens gebruik nie (Van der Walt et al., ongepubliseer).

3.8.5 Voorarmvelvou

Die voorarmvelvou (VV) is in 'n vertikale vou, in lyn met die maksimale omtrek van die voorarm geneem (Ross & Marfell-Jones, 1991). Dié velvou dui gewoonlik individuele variasie onafhanklik van die liggaam se algemene vetverspreiding aan. Die dikte van die voorarmvelvou kan dalk 'n aanduiding van "oorgeërfde" vetverspreiding wees en toon 'n korrelasie met glukose-onverdraagsaamheid (Ross & Marfell-Jones, 1991).

3.8.6 Sub-umbilikusvelvou

Die **sub-umbilikusvelvou** (SU) is 'n horisontale velvou 3 cm lateraal en 1 cm inferior tot die **umbilikus**. Dit wissel aansienlik met verandering in gewig asook tussen individue (Lohman et al., 1988).

3.8.7 Subskapulêre velvou

Die **subskapulêre velvou** (SS) word in 'n diagonale, skuins infero-laterale lyn, inferior tot die inferior hoek van die skapula geneem. Die kaliper is 1 cm infero-lateraal tot die duim en vinger wat die velvou lig, geplaas. Die subskapulêre velvou gee 'n aanduiding van die onderhuidse vetweefsel en die velvoudikte aan die posterior gedeelte van die **torso**. Dit gee ook 'n aanduiding van die bobbejaan se voedingstatus en in kombinasie met ander velvoubepalings kan dit as 'n aanduiding van bloedlipiede en die totale liggaamsvet dien (Ross & Marfell-Jones, 1991).

3.8.8 Supra-spinale velvou

Hierdie velvou is 7 cm vanaf die inferior punt van die spineuse proses van die ilium van die **os-coxae** geneem. Die velvou (SP) is op 'n denkbeeldige lyn wat bogenoemde met die okselholte vorm, geneem (Van der Walt et al., ongepubliseer; Ross & Marfell-Jones, 1991).

3.8.9 Abdomenomtrek

Die abdomenomtrek (AO) of middelomtrek is by die dunste gedeelte van die torso geneem (Ross & Marfell-Jones, 1991).

3.8.10 Heupomtrek

Die heupomtrek (HO) is om die maksimale uitstaande gedeelte van die gluteus geneem. Hierdie bepaling reflekteer die hoeveelheid vetweefsel in die betrokke area (Ross & Marfell-Jones, 1991).

3.8.11 Middel-heupverhouding

Die middel:heupverhouding (MH) is met behulp van die volgende formule bereken (Ross & Marfell-Jones, 1991):

- $MH = \frac{\text{abdomenomtrek (cm)}}{\text{heupomtrek (cm)}}$

3.9 GLUKOSETOLERANSIETOETSE

Die bobbejane was vir 12 ure vastend alvorens die glukosetoleransietoetse (GTT) uitgevoer is. Die diere is eers met ketamien (Kyron Laboratories (Edms.) Bpk., Johannesburg, 1 mg/kg liggaamsgewig) gekalmeer, die liggaamsgewig is bepaal en daarna is die diere intraveneus met Sagatal® (Rhone-Poulenc, Pretoria, Kat. no. 83/698, 1 mg/kg liggaamsgewig) genarkotiseer. Aangesien bobbejane van nature gevaarlik is, is die GTT onder narkose uitgevoer. Nadat veneuse bloedmonsters geneem is, is 'n oplossing van 1 g glukose in 5 mL gedistilleerde water per kilogram liggaamsgewig via 'n maagbuis toegedien. Bloedmonsters is weer na 30, 60, 90 en 120 minute uit die vena cephalica met behulp van intraveneuse kateters en wegdoenbare spuite getrek. 'n Elektrolietoplossing (Plasmalyte B®, Normosol R, Abbott Laboratories SA (Pty.) Ltd., Johannesburg) is intraveneus tydens die GTT toegedien. Die volume elektrolietoplossings wat tydens die twee uur-GTT toegedien is was gemiddeld 830.5 ± 203.5 mL per bobbejaan.

3.10 BIOCHEMIESE BEPALINGS

Vir die biochemiese bepalings wat uitgevoer is, is standaard laboratoriumtegnieke en apparaat by die PU vir CHO, Universiteit van Pretoria en die laboratorium van die Nasionale Navorsingsprogram vir Voedingsintervensie van die MNR in Tygerberg, Kaapstad gebruik.

3.10.1 Bereiding van plasma en serum

'n Veneuse bloedmonster vir plasmabereiding is vanuit die vena cephalica van die genarkotiseerde bobbejane getrek. Sitraatplasma is berei deur 4.5 mL bloed met 0.5 mL sitraatbufferoplossing (Behringwerke AG, Marburg, Kat. no. ORKH G98 01219, 0.1 mol/L, pH 4.5 - 4.8) te verdun sodat 'n sitraat-bloedverhouding van 1:9 verkry is. Die sitraat is vooraf in die spuite opgetrek en dien as 'n antikoagulant vir stollingsanalises. Die bloed en sitraat is versigtig gemeng, oorgedra na wegdoenbare plastieksentrifugeerbuis en teen 3 600-4 000 omwentelinge per minuut (opm) gesentrifugeer (10 minute) om die plasma te skei. Die supernatant is in drie deelvolumes met behulp van 'n mikropipet in Eppendorfflessies geplaas en by -72°C geberg totdat verdere bepalings uitgevoer is.

Tydens die serumbereiding het die 20 mL bloed wat vir die doel getrek is eers volledig gestol waarna sentrifugering vir 10 minute teen 3 600 - 4 000 opm plaasgevind het. Die serumgedeelte is in vier dele in Eppendorfflessies verdeel, bevries en by -72 °C opgeberg vir verdere biochemiese analitiese bepalings.

3.10.2 Serumlipiede en -lipoproteïenprofiel

3.10.2.1 Totale cholesterol

Totale serumcholesterol (TC) is met 'n SMACTM Technicon multiparameter outoanaliseerder, model SRA (2 000) (Technicon Instrument Co Ltd., Surrey, USA) in die Universiteit van Pretoria se Chemiese Patologie-laboratorium bepaal. Die serummonster is by 'n reagens wat ensieme, amino-antipirien, hidroksiebensoaat-buffer en 'n surfaktant-aktiveerder bevat, gevoeg. Die ensiem cholesteroloksidase hidroliseer cholesterolesters in die serum volledig na vrye cholesterol. Die vrye cholesterol produseer waterstofperoksied (H₂O₂) in die teenwoordigheid van suurstof en cholesteroloksidase. Die H₂O₂ is op sigself gebruik om 'n kinamien kleurstof te vorm. Die konsentrasie van die kleurstof is fotometries by 550 nm gemeet en is direk eweredig aan die cholesterolinhoud van die serummonster. Hierdie metode word roetinegewys in die laboratorium van die Universiteit van Pretoria met standaard kwaliteitversekeringsmetings gebruik. Die koëffisiënt van variasie (KvV) vir TC was 1.9% en is met die volgende formule bereken:

$$\text{Koëffisiënt van variasie} = \frac{\text{standaardafwyking}}{\text{rekenkundige gemiddeld}} \times 100$$

3.10.2.2 Triglisieriede

Triglisieriede (TG) is met behulp van die Technicon-metode (Technicon Method SM4-0173 A86) bepaal. Die metode berus op die beginsel dat serum-TG na gliserol en vrye vetsure (VVS) deur lipoproteïenlipase omgeskakel word. Die gliserol word weer deur gliserolkinase in die teenwoordigheid van adenosientrifosfaat (ATP) na gliserol-3-fosfaat omgeskakel. Die gliserol-3-fosfaat reageer met suurstof in die teenwoordigheid van gliserol-3-fosfaatoksidase om H₂O₂ te vorm. Die H₂O₂ vorm 'n kleurkompleks met amino-antipirien en chlorofenol in die teenwoordigheid van peroksidase. Die intensiteit van die kleurkompleks is direk eweredig aan die TG-konsentrasie van die serummonster. Dit is fotometries by 500 nm bepaal. Die KvV vir die metode was 1.9%.

3.10.2.3 Hoëdigtheidlipoproteïen-cholesterol

Hoëdigtheidlipoproteïen-cholesterol (HDL-C) is deur 'n presipiterings-ensiematiese metode bepaal. Apo B-bevattende lipoproteïene (LDL en VLDL) is deur heparien en magnesiumione (Merck, Kat. no. 15007) gepresipiteer deur dit by die serummonster te voeg. Die supernatant

wat ná sentrifugering agterbly bevat hoofsaaklik HDL-C en die cholesterolinhoud is met die CHOD-Jodiedmetode (Merck, Kat no. 114350) bepaal. Die kleurintensiteit is by 'n golflengte van 365 nm met behulp van 'n spektrofotometer afgelees. Die KVV van die metode vir die bepaling van HDL-C was 4.4%. 'n Spesiale kontroleserum vir HDL-C van BM (Kat. no. 543 004) is gebruik.

Die persentasie HDL-C van TC is met behulp van die volgende formule bereken:

- $\% \text{ HDL-C} = \frac{\text{HDL-C}}{\text{TC}} \times 100$

3.10.2.4 Laedigheidlipoproteïen-cholesterol

Laedigheidlipoproteïen-cholesterol (LDL-C) is vanaf serummonsters by die iso-elektriese punt daarvan (pH 5.2) met heparien gepresipiteer (Merck, Kat. no. 14992) en gesentrifugeer. Die cholesterolkonsentrasie van die HDL-C en VLDL-C in die supernatant is deur middel van 'n ensiematiese kolorimetriese metode bepaal. Die kleurintensiteit van hierdie reaksie is spektrofotometries by 365 nm afgelees.

3.10.2.5 Apolipoproteïen A en Apolipoproteïen B

Apolipoproteïen A (Apo A)- en apolipoproteïen B (Apo B)-konsentrasies is nefelometries met 'n Behring toetsstel (Behringwerke, Marburg, Duitsland) bepaal. In hierdie immunochemiese reaksie vorm serum-apolipoproteïene immuunkomplekse met spesifieke teenliggame wat lig deur die monster verstrooi. Die intensiteit van dié verspreide lig is proporsioneel aan die konsentrasie van die relevante apolipoproteïen in die serummonster. N-antiserum teenoor menslike Apo A (Kode no. QUED) en Apo B (Kode no. OSAN) is gebruik. Resultate is met behulp van 'n standaard met 'n bekende konsentrasie bereken. Apolipoproteïen standaardserum (Kode no. OUPG) en apolipoproteïen kontroleserum CHD (Kode no. OUHP) is as standarde en kontrole gebruik. Die KVV van die metode vir die bepaling van Apo A was 3.2% en vir Apo B 2.9%.

3.10.2.6 Hoëdigtheidlipoproteïen-cholesterol : Apolipoproteïen A en Laedigheidlipoproteïen-cholesterol : Apolipoproteïen B-verhoudings

Die HDL-C:Apo A en LDL-C:Apo B-verhoudings is met behulp van die volgende formules bereken:

- $\text{HDL-C : Apo A} = \frac{\text{HDL-C}}{\text{Apo A}}$
- $\text{LDL-C : Apo B} = \frac{\text{LDL-C}}{\text{Apo B}}$

3.10.3 Lipoproteïen (a)

Lipoproteïen(a) {Lp(a)} is met behulp van 'n radio-immunologiese (RIA) metode (Pharmacia Diagnostics AB, RIA, Uppsala, Swede, 1985) bepaal. Die sogenaamde "toebroodjie"-tegniek, waar twee monoklone teenliggame teen aparte antigeniese determinante op die Lp(a)-molekule gerig word, is gebruik. Die Lp(a) in die serummonster reageer met 125 I-apolipoproteïen(a)-teenliggame tydens inkubasie en bind aan Sepharose(R)-partikels. 'n Dekanderingsuspensie skei die gevormde teenliggaam-antigeen-kompleks van 'n oormaat merker. Ná sentrifugering en afgieting is die radio-aktiwiteit in die presipitaat met 'n gammateller bepaal. Die konsentrasie Lp(a) in die monster is direk eweredig aan die radio-aktiwiteit in die presipitaat. Die KvV van intra-analise was 5.2 %.

3.10.4 Vrye vetsure

Vrye vetsure (VVS) is met behulp van 'n ensiematiese kolorimetriese metode van BM (Kat. no. 1082 914) bepaal. Die metode berus op die beginsel dat VVS in die teenwoordigheid van die ensiem asiel-ko-ensiem A-sintetase omgeskakel word na asiel-ko-ensiem A wat die produkte adenosien-5-monofosfaat en pirofosfaat vorm. In die teenwoordigheid van peroksidase word 'n rooi kleursel gevorm wat teen 'n golflengte van 546 nm gemeet is. Die KvV was 3%.

3.10.5 Proteïene

3.10.5.1 Totale serumproteïene

Die totale proteïeninhoud van serummonsters is met die Biuret-metode (BM, Kat. no. 124 281) bepaal. Dit berus op die beginsel dat die proteïen 'n kleurkompleks met kupri-ione in 'n alkaliese medium vorm. Die kleurintensiteit van die monster is 'n aanduiding van die konsentrasie van die proteïene en is spektrofotometries by 'n golflengte van 550 nm afgelees. Die gemiddelde KvV vir die metode was 2.1%. Precinorm U (BM, Kat. no. 171 735) is as eksterne standaard gebruik.

3.10.5.2 Albumien

Serumalbumien is met die broomkresolgroenmetode (BM, Kat. no. 263 869) bepaal. Albumien vorm 'n kleurkompleks met die broomkresolgroen by 'n pH van 4.2. Die kleurintensiteit is met behulp van 'n spektrofotometer by 'n golflengte van 630 nm afgelees. Precinorm U® (BM, Kat. no. 157 772) is as eksterne standaard gebruik. Die gemiddelde KvV vir die metode was 3.6 %.

3.10.6 Serumglukose

Serumglukose is met Boehringer Mannheim se ensiematies-kolorimetriese GOD-PAP metode (Kat. no. 166 391) bepaal. Monsters is met URAC (BM, Kat. no. 125 415) gedeproteïeniseer. Die ensiem glukose-oksidasie oksideer glukose na glukonaat en waterstofperoksied. Waterstofperoksied reageer in die teenwoordigheid van peroksidasie met 4-aminofenasoon en fenol om 'n kleurkompleks, 4-p-bensokinoon-mono-iminofenasoon te vorm. Die intensiteit van die kleurkompleks is eweredig aan die hoeveelheid glukose in die monster. Absorbansies is by 510 nm afgelees. Die KvV vir die metode was 0.97 %. 'n Reeks interne standaarde en 'n eksteme kontrole serum (BM, Kat. no. 171 735) is gebruik.

3.10.7 Seruminsulien

Seruminsulien is met 'n radio-immunologiese (RIA) metode (Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Swede, Kat. no. 105595-01) gebaseer op 'n dubbelteenliggaam-soliede-fase tegniek bepaal. Die insulien kompeteer met 'n bekende hoeveelheid 125 I-gemerkte insulien vir bindingsplekke. Deur die kompeteringskapasiteit met 'n reeks bekende konsentrasies insulien-standaarde te vergelyk is die insulienkonsentrasies bepaal. Gebonde en vrye insulien is geskei en na inkubasie en sentrifugering is die vloeistoffase afgegooi. Die radio-aktiwiteit van die soliede pil wat agterbly word met 'n gammateller gemeet. Die hoeveelheid radio-aktiwiteit is omgekeerd eweredig aan die hoeveelheid insulien in die monster. Die KvV van die metode was 6.2%.

Insulien sensitiwiteit (IS) is as 'n indeks met behulp van Donahue et al. (1988) se formule bereken:

$$\bullet \text{ IS} = \frac{10\,000}{\text{vastende serumglukose (mmol/L)} \times \text{seruminsulien } (\mu\text{E/mL})}$$

3.10.8 Hemostatiese sisteem

3.10.8.1 Plasmafibrinogeen

Die fibrinogeenkonsentrasies is met behulp van 'n gewysigde metode van Clauss (Clauss, 1957) en 'n Fibrintimer[®] (Behring Instituut, Marburg, Duitsland) in sitraatplasma bepaal. Die Fibrintimer[®] is 'n klein draagbare dubbelkanaalstollingsmeter waarvan die kanale onafhanklik van mekaar funksioneer sodat toetse in duplikaat gedoen kan word. Monsters is by 37 °C voor en tydens die reaksies in die verhittingsblok geïnkubeer. Die stollingsmeter korrigeer turbulente

monsters outomaties met 'n drywende nulpuntverstelling. 'n Voorbereide monster is in 'n kuwet met 'n roerder geïnkubeer waarna 'n aktiveringsreagens (oormaat trombien) bygevoeg is. Sodra die absorbansie verander het, is die tydnermer gesneller om te begin. Met volledige stolling verander die absorbansie weer, die tydnermer skakel af en die tyd word op 'n digitale skerm vertoon. Die konsentrasie of aktiwiteit van die stollingsfaktor is eweredig aan die tyd wat dit neem om volledig te stol. Die gemiddelde KvV van die metode was 2.7 %. Die fibrinogeenkonsentrasie van 'n eksterne kontroleplasma wat in elke toetsstel deur Behring voorsien word, is na elke 10 monsters gemeet.

3.10.8.2 Plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1

Plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1(PAI-1)-aktiwiteit in die plasma is met die indirekte ensiematiese metode van Chmielewska et al. (1983) (Spectrolyse/pL, Biopool, Umea, Swede) bepaal. Gedurende die eerste stap is 'n sekere hoeveelheid weefselplasminogeenaktiveerderantigeen (tPA-Ag) by die monster gevoeg wat met die PAI-1 bind. Die pH van die monster is na ongeveer 5 verlaag om alle α_2 -antiplasmin aktiwiteit wat moontlik met die bepaling van tPA-Ag mag inmeng, te vernietig. In die tweede stap is die oorblywende tPA-Ag-aktiwiteit deur die byvoeging van 'n mengsel van Glu-plasminogeen, polilisien en chromogeniese substraat by 'n neutrale pH gemeet. Die oorblywende tPA-Ag in die monster kataliseer die omsetting van Glu-plasminogeen na plasmin, wat op sy beurt die chromogeniese substraat hidroliseer. Die intensiteit van die kleur wat ontwikkel is proporsioneel aan die hoeveelheid tPA-Ag in die monster en is met 'n mikrotoetsplaatleser (Uniskan II, Labsystems, Helsinki, Finland) by 'n golflengte van 405 nm gemeet. Die hoeveelheid PAI-1 in die monster is dan die verskil tussen die hoeveelheid tPA-Ag bygevoeg en die gemete hoeveelheid tPA-Ag. Die KvV van die metode was 3.5 %.

3.10.9 LEWERLIPIEDE EN -PROTEÏENE

3.10.9.1 Ekstraksie

Na die finale GTT en neem van bloedmonsters aan die einde van Fase 4 is die bobbejane 'n oormaat narkose toegedien en lewermonsters van ongeveer 10 g van elk geneem. Die monsters is vir vier maande by -70°C in 'n fisiologiese soutoplossing bewaar waarna lewerlipiedanaliserings by die MNR in Tygerberg, Kaapstad uitgevoer is. Individuele bevrore monsters is binne ses ure by 30°C in 'n inkubator ontvries. Die lewermonsters is met fisiologiese soutoplossing gespoel en met behulp van kladpapier is van die oortollige vloeistof ontslae

geraak. Van dié lewermonster is ± 500 mg met vloeibare stikstof gevriesdroog en fyn gemaal met 'n wysel. Daarvan is ± 20 mg vir proteïenanalise en ± 100 mg vir lipiedanalise gebruik.

Om kontaminasie te vermy is alle apparaat wat met die lipiedekstraksie in aanraking sou kom, vooraf gesteriliseer en met metanol gespoel. Die monster is vir lipiedanalise in $200 \mu\text{L}$ fisiologiese soutoplossing gehersuspendeer en met chloroform-metanol (CM)-mengsel (2:1, v/v) volgens die metode van Folch et al. (1957) geëkstraheer. Gebutileerde hidroksitolueen (BHT) is in CM-mengsels (0.01% m/v) opgelos om as antioksidant te dien. Die monster is goed gemeng en onder stikstof (5°C) tot die volgende dag gelaat. Die lipiedmengsels is daarna vir 30 minute met 'n meganiese skudmasjien geskommel en deur twee lae lipiedvrye glasveselfilters (Whatman GF/4) in 'n rondebolfles gefiltreer. Die boonste filtreerpapier (met proteïene en vesels) is verwyder en met CM-mengsel (2:1, v/v) opgeskud en weer deur glasveselfilters filtreer om te verseker dat alle lipiede herwin is. Die spoelproses is nog twee maal onder vakuumdruk herhaal. Die lipiedekstraksie is by 45°C met 'n Buchi-apparaat onder vakuüm afgedamp en vyf maal met 2 mL chloroform-metanol-fisiologiese soutoplossing (CMS; 86:14:1, v/v/v) na glasbuis oorgedra. Hierby is 2 mL fisiologiese soutoplossing (versadig met CMS) gevoeg om van die waterige fase ontslae te raak. Die inhoud is gemeng, die fases toegelaat om van mekaar te skei en die soutoplossing-fase met 'n Pasteurpipet afgesuig en weggespoel. Die monster is gekonsentreer deur dit met stikstof in 'n waterbad (45°C) in te damp. Die gekonsentreerde monsters is op ys gehou en die lipiede opgelos in $400 \mu\text{L}$ koue CMS (86:14:1). Daarvan is $30 \mu\text{L}$ vir totale lewercholesterol (LTC), $20 \mu\text{L}$ vir lewertriglisieriede (LTG) en $15 \mu\text{L}$ vir totale lewerfosfolipiede (LTPL) in verskillende buise gelaai vir die bepalings. Om die vetsure in die LTG en LTPL te bepaal is $40 \mu\text{L}$ van die monster gebruik.

3.10.9.2 Lewertriglisieriede

Die hoeveelheid TG in die lewermonsters is met 'n ensiematiese kolorimetriese metode (BM, Duitsland, Peridochrom® GPO-PAP, Kat. no. 701 882) bepaal. Die metode behels die oplos van lewerlipiede in $100 \mu\text{L}$ CM (2:1,v/v) waarna dit emulsifiseer word met $300 \mu\text{L}$ van 'n 1% peroksiedvrye triton X100 oplossing (Smuts et al., 1992). Die emulsie is dan in 'n waterbad (40°C) onder stikstof gebreek. Verheldering van die mengsel het op die omskakeling van 'n organiese na 'n anorganiese substraat gedui. Hierna is die LTG kolorimetries by 500 nm bepaal.

3.10.9.3 Totale lewercholesterol

Die voorbereiding vir die bepaling van totale lewercholesterol (LTC) is dieselfde as vir LTG (afdeling 3.10.9.2). Die totale cholesterol en vrye cholesterol is met 'n ensiematiese

jodiedmetode bepaal (Richmond, 1973; Henry & Henry, 1974). Die ensieme wat in die toets gebruik is, is cholesteroloksidase en cholesterolsterase (BM, Kat. no. 396 818 en 396 916). Die absorbansie van die verskillende reaksies is by 365 nm met 'n Beckman DU 62[®] spektrofotometer bepaal. Elke monster is teen sy eie blanko gelees. Lewercholesterolesters is deur aftrekking soos volg bereken:

- **Cholesterolester = TC - vrye cholesterol**

Precinorm L (BM, Kat. no. 781 827) is as standaard en kontrole sera as interne kontrole vir lewertriglisieriede (LTG), lewercholesterol (LTC) en vrye lewercholesterol (LVC) gebruik.

3.10.9.4 Lewertriglisieried- en totale lewerfosfolipiedvetsure

'n Deelvolumen van die lewerekstrak (kyk 3.10.9.1) is op dunlaagchromatografieplate (Silica Jel 60, Merck, Kat. no. 5721) aangewend. Die plate is in 'n verdelingstenk (met filtreerpapier uitgevoer) vir sowat 15 minute in petroleumeter, diëtieleter en asynsuur (90:30:1, v/v/v) ontwikkel om die neutrale lipiede te skei. Die plate is daarna onder stikstof-gas gedroog (30 minute) en met 2,5-bis-5'-ters-butielbensoksasoliel-[2']-tiofeen (BBOT) (opgelos in C:M [1:1]) gevisualiseer. Die ooreenkomstige komponente is onder UV-lig gemerk en in glasbuis afgekrap. Transmetileringsreagens (2 mL) is bygevoeg en vir twee ure by 70°C verhit. Na afkoeling is metielesters met hekseen en water geëkstraheer en onder stikstof ingedamp. Nadat die metielesters in koolstofbisulfiet (CS₂) opgelos is, is die monsters in die gaschromatograaf (GC) onder die volgende kondisies gespuit:

- gasvloeiempo: waterstof draergas: 5-8 mL/min;
- mediese lug: 250 mL/min;
- waterstof: 25 mL/min;
- temperatuur geprogrammeer: 3°C/min;
- aanvanklike temperatuur: 165°C;
- finale temperatuur: 240°C;
- detektor temperatuur: 250°C.

Die vetsure in die LTG en LTPL is geïdentifiseer deur die retensietipe met die van 'n standaard vetsuurmengsel (C14:0 - C22:6) te vergelyk.

3.10.9.5 Totale lewerfosfolipiede

Die ekstraksie van 'n gekonsentreerde lipiedmonster vir die bepaling van fosfolipiede is reeds beskryf (kyk 3.1.5.8.1). Versadigde perchloorsuur (600 µl per monster) is by die monsters gevoeg en by 170°C gelaat totdat dit verhelder het (± 2 ure). Die verheldering dui op volledige vertering. Na vertering is die mengsel by kamertemperatuur gelaat om af te koel. Hierna is 500 µl gedistilleerde water vir elke 100 µl perchloorsuur by die monsters gevoeg om dit tot in 'n bepaalbare gebied te verdun. Standaard is met 'n toetsstel van BM ("Test Combination", Kat. no. 124 974) in 3 buise (in duplikaat) voorberei. 'n Reagens bestaande uit malagietgroen (0.2% in gedistilleerde water, vooraf gefiltreer), ammoniummolibdaat (4.2% in 5 N HCl) en Tween 20 (0.5% in gedistilleerde water) in die verhouding 15:5:1 is in droë skoon buise gelaai. 'n Hoeveelheid van 250 µl van die monsters, standaard en blanko is by die kleurreagens gevoeg en vir 15 minute geïnkubeer waarna die absorbansie spektrofotometries by 660 nm afgelees is.

Berekeninge:

$$\text{Fosfolipiedkonsentrasie} = A \times b \times f$$

$$A = \frac{\text{OD monster}}{\text{OD standaard}} \times \mu\text{g standaard}$$

$$b = \text{verduunningsfaktor}$$

$$f = \text{omskakelingsfaktor van fosfor na fosfolipiede}$$

$$\text{OD} = \text{optiese digtheid}$$

3.10.9.6 Lewerproteïene

Die totale proteïeninhoud van die lewerfraksies is deur 'n gemodifiseerde metode van Lowry (Markwell et al., 1978) bepaal. Die lewerfraksie is met 'n 5% natriumdodesielsulfaat (SDS) en 0.1 N NaOH-mengsel volledig verteer (±12 ure). Die proteïengedeelte is na volumetriese buise oorgedra en drie maal met 0.5 mL SDS NaOH gespoel. Die verteerde mengsel is kwantitatief opgemaak. Beta-serumalbumien is as standaard gebruik. Die reaksiemengsel is vir 30 minute by 37°C geïnkubeer en die absorbansie by 660 nm spektrofotometries bepaal.

Die kwantitatiewe resultate van die lewerlipiede is bereken as die hoeveelheid lipiede (mg) per gram proteïen.



Figuur 3-3 Die navorser en 'n laboriumassistent besig om die lewerlipiede te analiseer

3.11 STATISTIESE VERWERKINGS

Die grootte van die proefgroep om statisties betekenisvolle resultate ten opsigte van serumcholesterol te lewer is gegrond op resultate wat Venter (1989) met die bobbejaan behaal het. Die tydperk van dieet- en medikament-ingrepe van 8 weke is ruim bereken (veiligheidsgrens) gegrond op verskeie waarnemings in die literatuur dat veranderinge in dieet-NSP bloedcholesterolvlakke na 7 tot 10 dae beïnvloed. Na 8 weke op 'n dieet behoort daar dus reeds ewewig in serumcholesterol gevestig te wees. Die vermoede bestaan dat besafibraat nog gouer (2-3 dae) TC-vlakke sal beïnvloed.

Die statistiese verwerkings is met behulp van die Statsoft™ CSS:Statistica rekenaarpakket (1991) uitgevoer. Betekenisvolle verskille tussen groepe is met Student-t-toetse bepaal en Pearson korrelasiekoëffisiënte is tussen veranderlikes bepaal. Gepaarde t-toetse is vir veranderinge binne groepe uitgevoer terwyl Student Newman-Keuls en Tukey-Student meervoudige vergelykings gebruik is om veranderinge tussen groepe aan te toon. 'n Lineêre regressie-analise is tussen veranderinge binne 'n groep uitgevoer. 'n P-waarde van < 0.05 is as statisties betekenisvol beskou. Grafieke en diagramme is met behulp van Borland International Quatro Pro for Windows 1.0 (1993) getrek.

HOOFSTUK 4

4. RESULTATE

4.1 INLEIDING

Hoofstuk 4 bevat die volledige uiteensetting van die studieresultate. Tabelle en grafieke is aangewend om die resultate opsommend weer te gee en uit te beeld. Klem word gelê op die belangrikste bevindings en die resultate word in Hoofstuk 5 bespreek. **Groep 1** verwys na die groep bobbejane wat die medikament besafibraat (BF) ontvang het en **Groep 2** na dié wat konjak-glukomannan (KGM) ontvang het.

4.2 VOEDSELINNAME

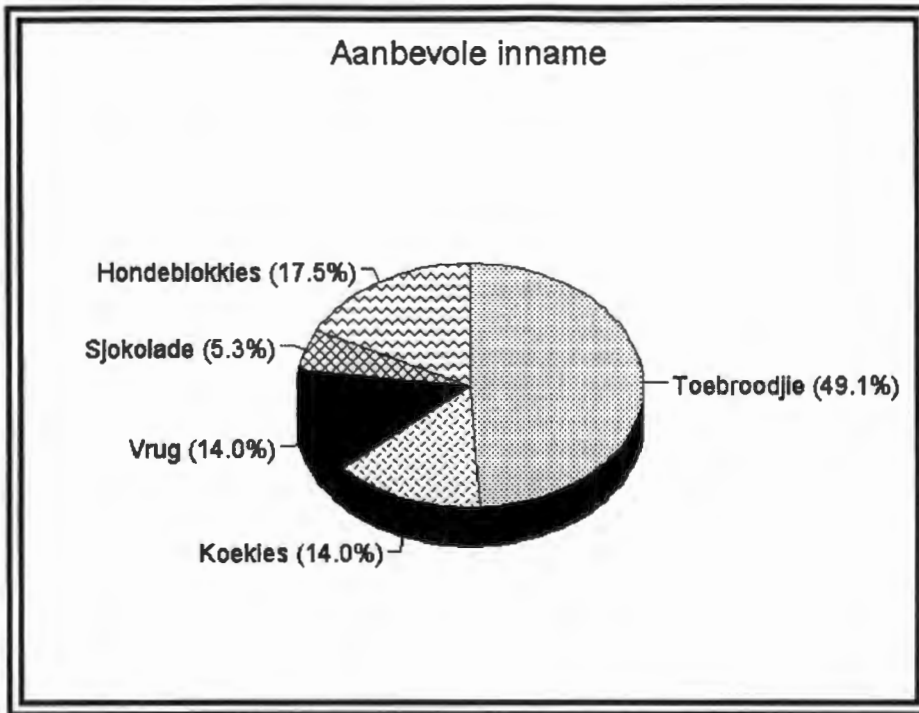
Die daaglikse voedselinname van elke proefdier is gereeld op voedselinname-evalueringsvorme (Bylae B) aangeteken. Hieruit blyk dit dat tydens Fase 4 minder voedsel ingeneem is as tydens Fase 3, waarskynlik as gevolg van die BF en KGM. In die meegaande figure (Figuur 4-1 tot Figuur 4-3) word die aanbevole eksperimentele inname met die persentasie **verspreiding** van die werklike inname van die afsonderlike voedsels tussen die groepe vergelyk.

Aangesien die inname van toebroodjies in Groep 1 minder as die aanbevole eksperimentele inname was (Figuur 4-1), het 'n toename in die persentasie verspreiding van vrugte, koekies en sjokolade voorgekom (Figuur 4-2). Dit hou dan ook verdere implikasies in omdat die BF-formule in die toebroodjiesmeermengsel aangebied was. Met verdere verwerking is aangetoon dat 'n gemiddeld van 62% (170 g) van die toebroodjies daaglik deur Groep 1 ingeneem is. Die resultate van Groep 1 wat verder in die hoofstuk bespreek word, berus dus op 'n gemiddelde BF-inname van **4.2 mg/kg liggaamsgewig/bobbejaan/dag**.

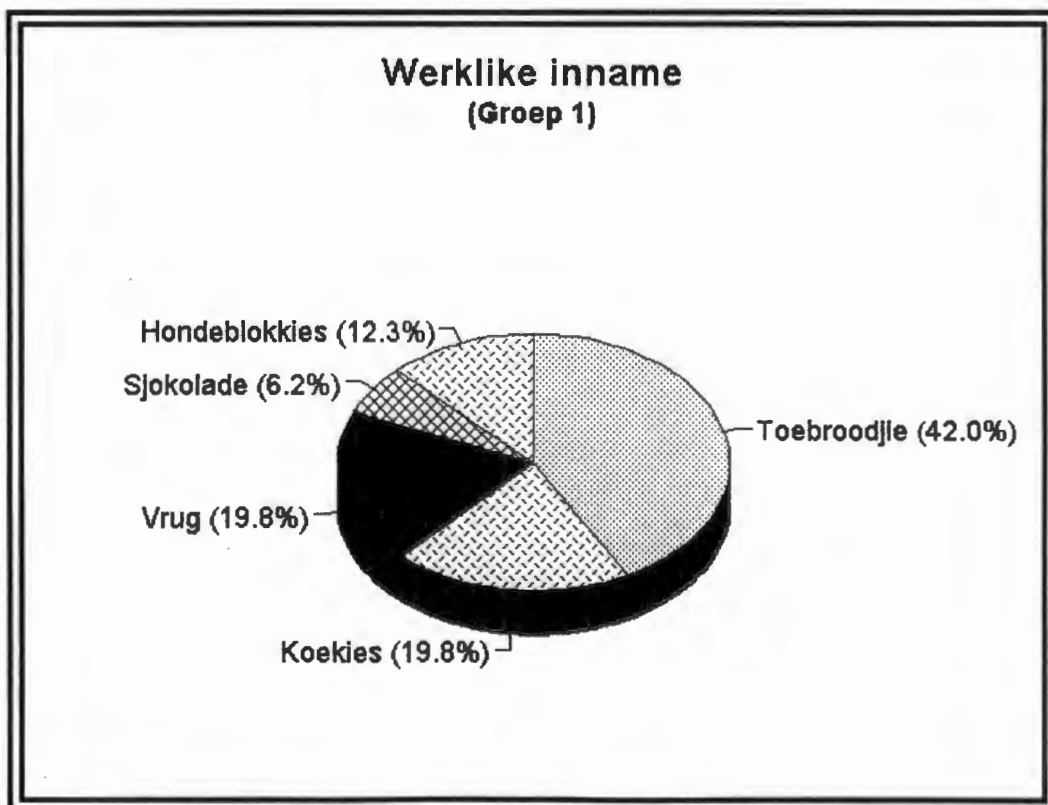
Figuur 4-3 dui daarop dat die gemiddelde voedselinname van Groep 2 nader aan die aanbevole eksperimentele inname as dié van Groep 1 was. Groep 2 se gemiddelde KGM-inname was ongeveer 15.6 g/bobbejaan/dag (77.8% van die gewenste 20 g/dag).

Die inname van die koekies (100% van die aanbevole inname), vrugte (100%) en sjokolade (83%) was in albei groepe besonder hoog. Die gemiddelde inname van die hondeblokkies was slegs 50% in beide groepe. In Bylae C word die werklike makro- en mikronutriëntinname van die twee groepe afsonderlik uiteengesit. Groep 1 het daaglik 'n gemiddeld van 175.8 kJ/kg liggaamsgewig ingeneem en Groep 2 184.9 kJ/kg liggaamsgewig. Die energiever spreiding van albei groepe was egter presies dieselfde, naamlik proteïene 10.9%, vet 37.4% en koolhidrate 51.7%. Hierdie energiever spreiding is tipies dié van 'n Westerse dieet (Mahan & Arlin, 1992).

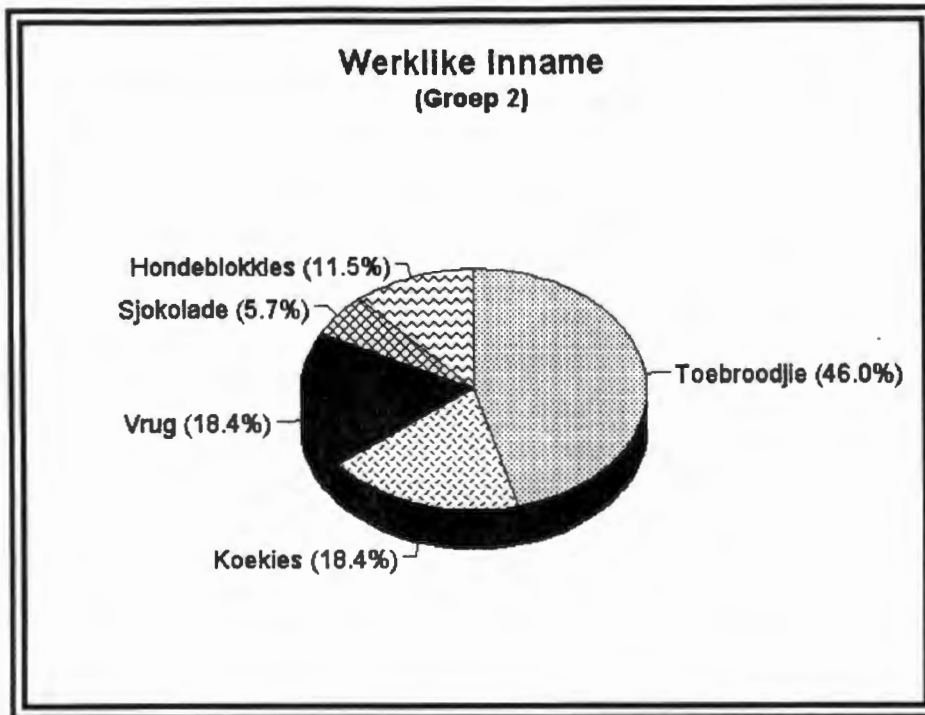
Ter opsomming is dit duidelik dat albei groepe tydens Fase 4 minder as die verlangde hoeveelheid voedsel ingeneem het, maar steeds genoeg om in die behoeftes van primate te voorsien en om steeds in gewig toe te neem.



Figuur 4-1 Aanbevole persentasie verspreiding van die afsonderlike voedselsoorte vir albei groepe



Figuur 4-2 Persentasie verspreiding van die afsonderlike voedselsoorte, gebaseer op die werklike inname van Groep 1 (Fase 4)



Figuur 4-3 Persentasie verspreiding van die afsonderlike voedselsoorte gebaseer op die werklike inname van Groep 2 (Fase 4)

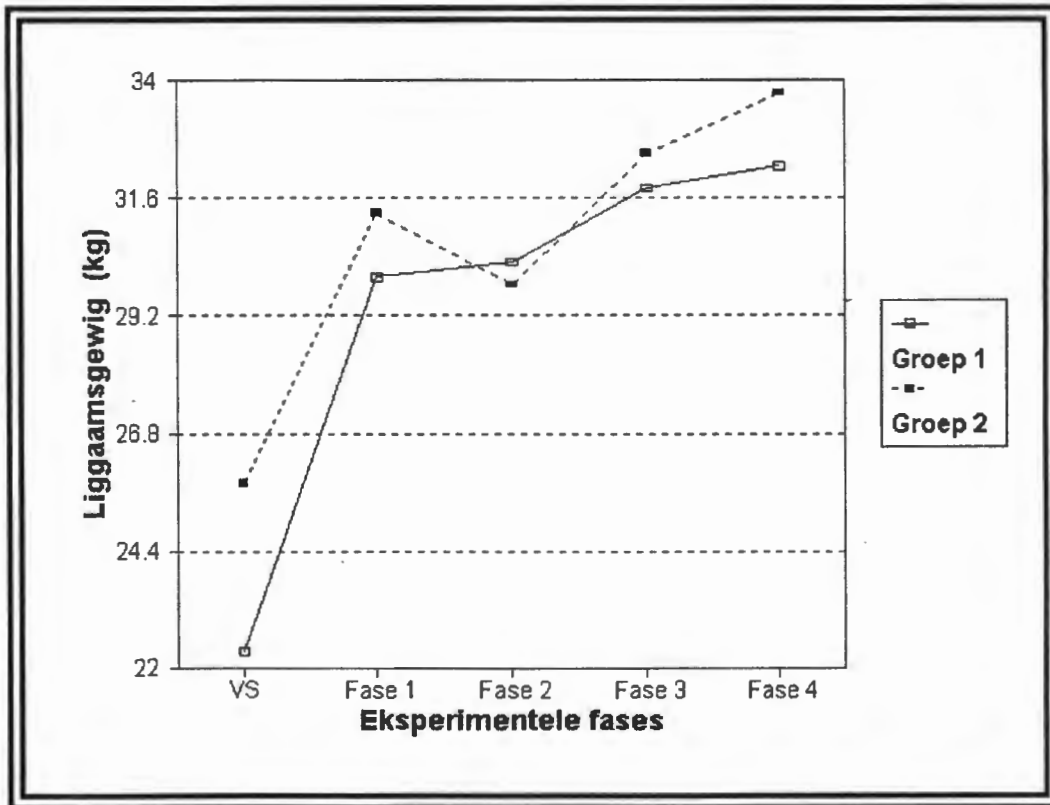
4.3 LIGGAAMSGEWIG

Geen betekenisvolle verskille in liggaamsgewig het tussen die groepe voorgekom nie (kyk Tabel 4-1). Die twee groepe proefdiere was dus 'n homogene groep ten opsigte van liggaamsgewig. Die betekenisvolle toename tussen Fases 2 en 3 in liggaamsgewig is die bewys van die doel wat bereik is om vetsugtige primaatmodelle tydens dié fase te ontwikkel. Die effense toename in liggaamsgewig vanaf Fase 3 tot Fase 4 in beide groepe toon aan dat die gunstige veranderinge in die lipoproteïenprofiel en hemostatiese veranderlikes gedurende die eksperimentele ingrepe, nie die gevolg van gewigsverlies was nie. Die totale toename in liggaamsgewig vanaf die aankoms van die bobbejane tot en met die beëindiging van die studie, was 44.3% in die BF-groep en 30.8% in geval van die KGM-groep. Statisties betekenisvolle veranderinge tussen die fases blyk egter duidelik uit Tabel 4-1 en word grafies in Figuur 4-4 voorgestel.

Tabel 4-1 Gemiddeldes (GEM) en standaardafwyking (SA) van die liggaamsgewig van Groepe 1 en 2 afsonderlik gedurende al die eksperimentele fases

Eksperimentele fase		Liggaamsgewig (kg)			
		Groep 1		Groep 2	
Voor stabilisering	GEM	22.35	abcd	25.80	abcd
	SA	2.14		3.17	
Fase 1	GEM	30.00	a	31.30	a
	SA	3.90		4.40	
Fase 2	GEM	30.30	be	29.84	bef
	SA	3.46		3.33	
Fase 3	GEM	31.81	ce	32.51	ceg
	SA	2.13		2.68	
Fase 4	GEM	32.26	d	33.75	dfg.
	SA	2.01		3.31	

Gemiddeldes met dieselfde simbool in 'n vertikale ry verskil statisties betekenisvol ($p < 0.05$)



Figuur 4-4 Gemiddelde veranderinge in liggaamsgewig van Groepe 1 en 2 gedurende al die eksperimentele fases

VS - Voor stabilisering

4.4 ANTROPOMETRIE

Tabel 4-2 vergelyk die gemiddelde antropometriese afmetings, LGI en middel-heupverhouding (MH) van die twee groepe tydens Fase 2 tot Fase 4. Die volgehoue bykans onveranderde waardes van die romplengte in albei groepe, dui daarop dat die bobbejane reeds volgroeid was met die aanvang van die studie. Die veranderinge in antropometriese afmetings was dus nie die gevolg van 'n groeiproses nie.

Die LGI is volgens Kernitz & Francken (1986) se formule vir primate bereken ($LGI = \text{liggaamsgewig (kg)}/\text{romplengte (m}^2\text{)}$). 'n Effense toename in die LGI van Groep 2 van 3% word vanaf Fase 2 na 3 waargeneem, waarna dit weer afneem na Fase 4. Betekenisvolle toenames kom deurlopend vanaf Fase 2 na 3 en Fase 3 na 4 in Groep 2 voor. Figuur 4-5 stel die gemiddelde veranderinge in die LGI van beide groepe grafies voor.

Tabel 4-2 Gemiddeldes (GEM) en standaardafwykings (SA) van antropometriese afmetings gedurende Fases 2, 3 en 4 *

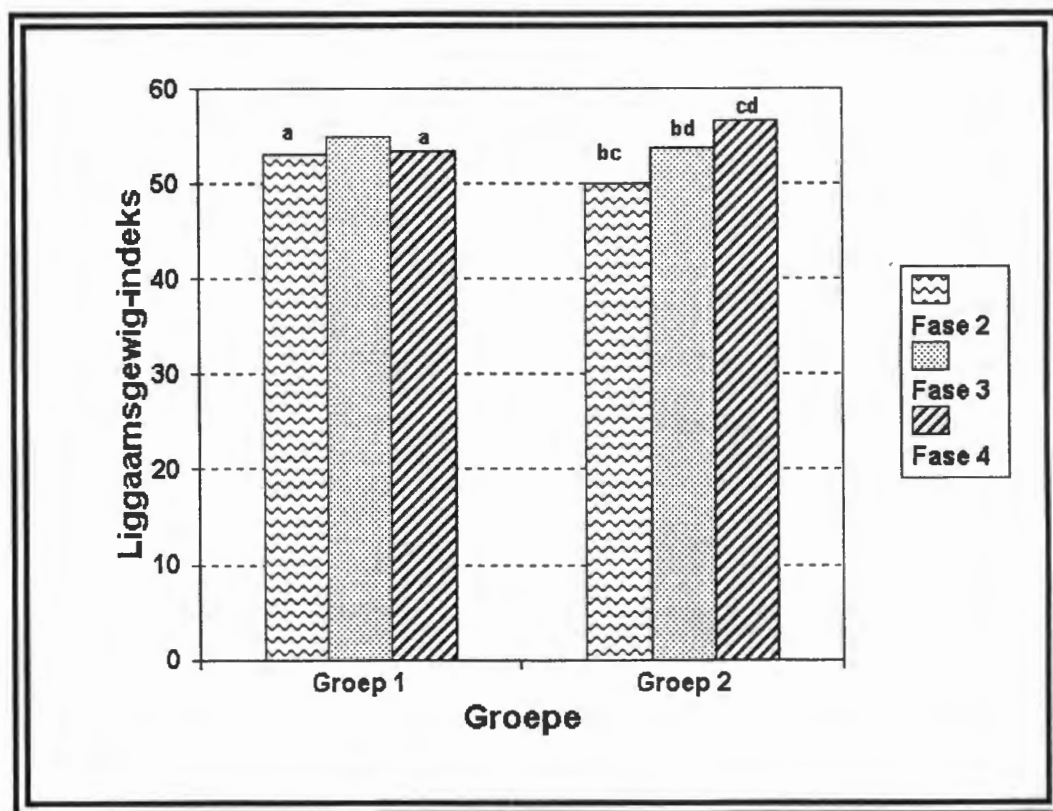
Parameters		Fase 2		Fase 3		Fase 4	
		Groep 1	Groep 2	Groep 1	Groep 2	Groep 1	Groep 2
Liggaamsgewig (kg)	GEM	30.3 a	29.8 bc	31.8 a	32.5 cd	32.3	33.8 bd
	SA	3.5	3.3	2.1	2.7	2.0	3.3
Romplengte (cm)	GEM	75.7	77.1	76.4	77.7	77.5	77.2
	SA	4.3	2.3	3.6	1.1	2.7	1.6
Liggaamsgewig-indeks (1)	GEM	53.1 a	50.0 bc	54.9	53.8 bd	53.4 a	56.6 cd
	SA	7.4	3.9	7.5	4.1	3.0	4.7
Nekvelvou (mm)	GEM	5.9 a	5.0 b	4.3 ac	4.4 d	6.5 c	7.4 ¹ bd
	SA	1.2	1.4	1.0	0.5	1.1	1.9
Voorarmvelvou (mm)	GEM	3.1 ab	3.1 cd	4.0 a	4.6 d	4.2 b	4.0 c
	SA	0.5	0.5	0.5	1.7	1.0	1.2
Sub-umbilikusvelvou (mm)	GEM	8.5	7.1 ab	9.4	11.4 b	10.9	9.8 a
	SA	2.1	2.3	1.8	5.0	2.6	3.7
Subskapulêre velvou (mm)	GEM	5.4 ab	5.3 c	6.4 ad	6.6 ce	8.8 db	8.4 e
	SA	1.2	0.9	0.9	1.1	1.7	1.7
Supraspinale velvou (mm)	GEM	5.2 ab	4.8 cd	8.1 a	7.5 d	8.8 b	8.4 c
	SA	1.0	1.0	1.5	1.6	1.4	1.3
Abdomenontrek (cm)	GEM	55.8 ab	53.2 cd	62.9 a	62.1 d	62.8 b	63.8 c
	SA	3.0	4.0	4.5	6.5	5.1	5.1
Heupontrek (cm)	GEM	70.0 a	68.3 c	76.1 abd	69.1 be	70.7 d	72.1 ce
	SA	3.0	3.0	5.4	4.9	2.4	3.3
Middel-heupverhouding	GEM	0.79 b	0.78 ac	0.83	0.89 a	0.89 b	0.89 c
	SA	0.03	0.06	0.08	0.09	0.06	0.07

Gemiddeldes met dieselfde simbool in 'n horisontale lyn verskil statisties betekenisvol ($p < 0.05$)

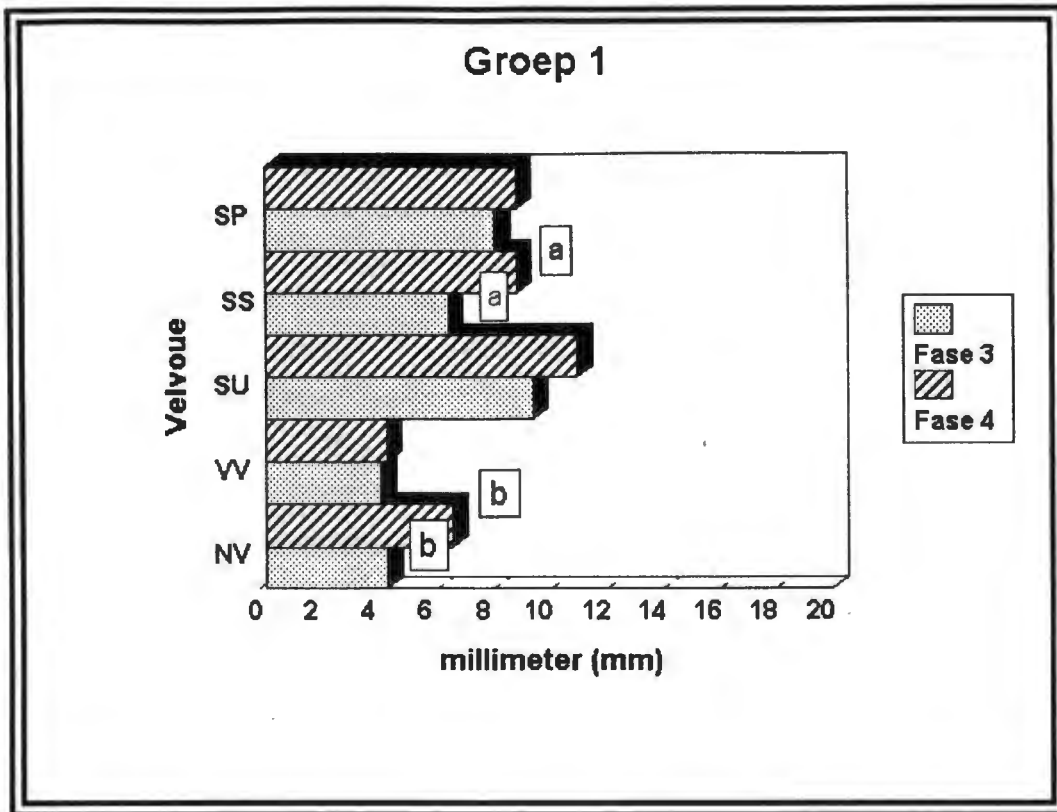
* Parameters nie gedurende Fase 1 bepaal nie

(1) Liggaamsgewig-indeks = $\text{Liggaamsgewig (kg)}/\text{romplengte}^2 \text{ (m}^2\text{)}$ (Kernitz & Francken, 1986)

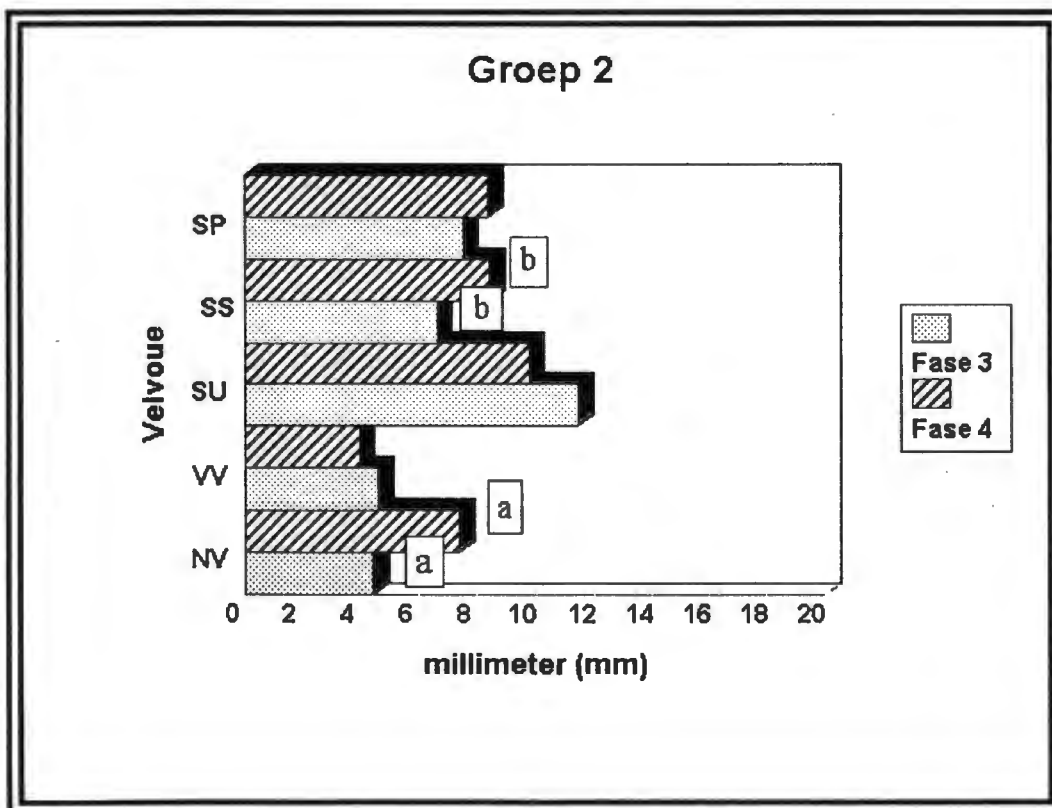
Met enkele uitsonderings na, kon betekenisvolle toenames in al die veranderlikes vanaf Fase 2 na Fase 3 waargeneem word. Betekenisvolle toenames het in die voorarm- (29%), supraspinale- (56%) en subskapulêre (18%) velvoue in Groep 1 vanaf Fase 2 tot 3 voorgekom. Dieselfde geld vir Groep 2 in geval van die voorarm- (48%), sub-umbilikus- (61%), supraspinale- (56%) en subskapulêre- (25%) velvoue. 'n Vreemde verskynsel is die betekenisvolle dalings in die NV tussen Fases 2 en 3. Nadat die ondersoeker geraadpleeg is, is voorgestel dat dit moontlik die gevolg van 'n foutiewe meetproses kon wees. Na afloop van die supplementeringsfase is 'n vermeerdering in al die velvouwaardes van Groep 1 waargeneem, alhoewel net die nek- en subskapulêre velvoue betekenisvolle veranderinge getoon het. Figuur 4-6 is 'n grafiese voorstelling van die gemiddelde veranderinge in die gemete velvouwaardes van Groep 1 gedurende Fases 3 en 4. Betekenisvolle toenames is ook in Groep 2 opgemerk (grafiese voorstelling in Figuur 4-7), met uitsondering van die gemiddelde verlagings in die voorarm- (14%) en sub-umbilikus- (15%) velvoue. Die nekvelvou vermeerder gemiddeld betekenisvol vanaf 4.4 ± 0.5 mm tot 7.4 ± 1.9 mm, die subskapulêre velvou vanaf 6.6 ± 1.1 mm tot 8.4 ± 1.7 mm en die supraspinale velvou vanaf 7.5 ± 1.6 mm na 8.4 ± 1.3 mm (Tabel 4-2).



Figuur 4-5 Gemiddelde veranderinge in LGI gedurende Fase 2, 3 en 4
Dieselfde simbool dui statisties betekenisvolle verskille aan ($p < 0.05$)

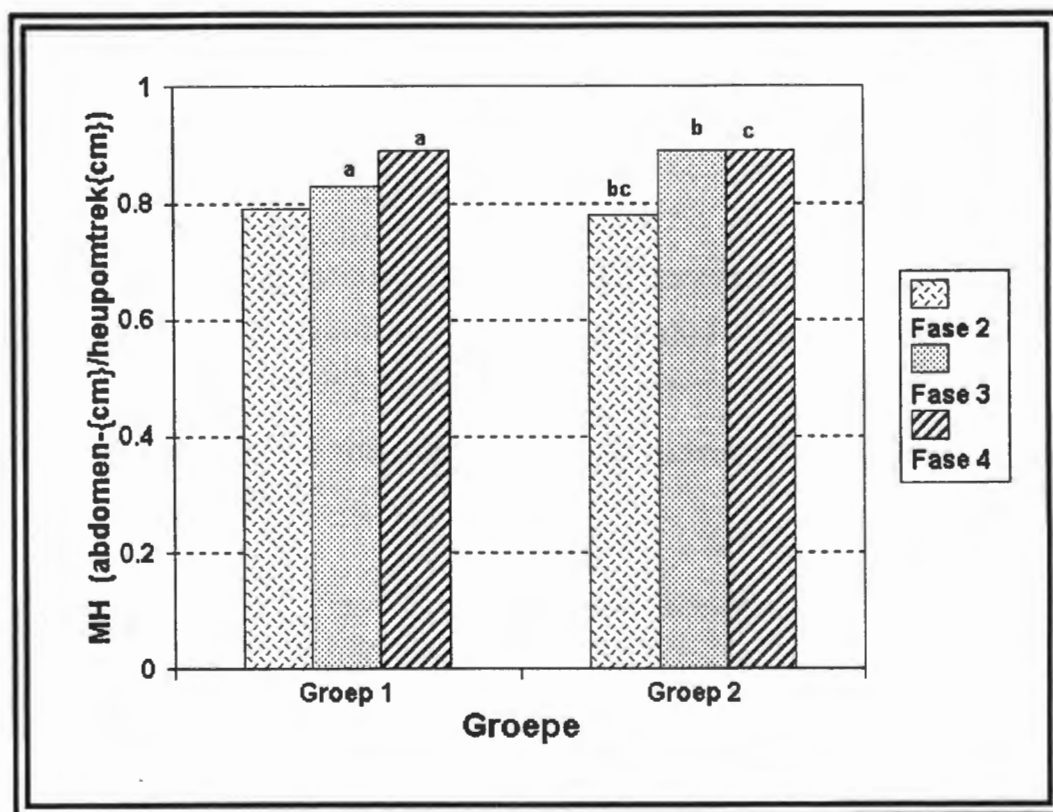


Figuur 4-6 Gemiddelde veranderinge van die velvou in Groep 1 gedurende Fases 3 en 4
 Dieselfde simbool dui statisties betekenisvolle verskille aan ($p < 0.05$)



Figuur 4-7 Gemiddelde veranderinge van die velvoue in Groep 2 gedurende Fases 3 en 4
 Dieselfde simbool dui statisties betekenisvolle verskille aan ($p < 0.05$)

Tydens die voer van die Westerse dieet (Fase 2 tot Fase 3) het die abdomenomtrek in beide groepe en die heupomtrek in Groep 1 statisties betekenisvol toegeneem. Die toename in die heupomtrek in Groep 2 was nie statisties betekenisvol nie. Dit het dan gelei tot die verskuiwing vanaf ginoïede na androïede obesiteit in beide groepe, soos aangedui deur die middel-heupverhouding (MH) (Tabel 4-2). Min verandering in die abdomenomtrek-waardes het tydens die ingreepfase plaasgevind, maar 'n betekenisvolle daling in die heupomtrek van Groep 1 (Fase 3: 76.07 ± 5.37 cm tot Fase 4: 70.69 ± 2.4 cm) het voorgekom. In geval van Groep 2 het die gemiddelde heupomtrek 'n toename ($p < 0.005$; Fase 3: 69.06 ± 4.87 cm tot Fase 4: 72.09 ± 3.27 cm) getoon. Die MH het in beide groepe tydens die endfase onveranderd in 'n androïede vorm van vetsugtigheid gebly (Tabel 4-2). In Figuur 4-8 word die gemiddelde veranderinge in die MH vanaf Fase 2 tot Fase 4 grafies voorgestel.

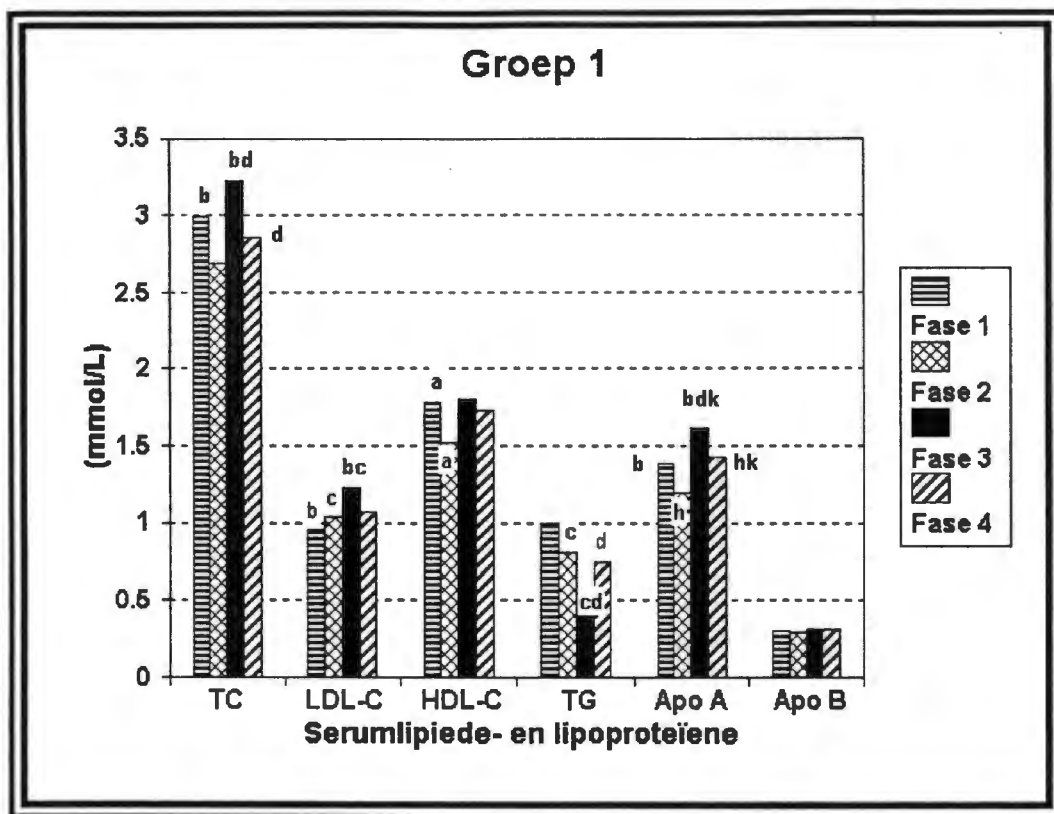


Figuur 4-8 Gemiddelde veranderinge in die MH vanaf Fase 2 tot Fase 4
Dieselfde simbool dui statisties betekenisvolle verskille aan ($p < 0.05$)

4.5 SERUMLIPIED EN -LIPOPROTEÏENPROFIEL

Die gemiddelde serumlipied- en lipoproteïenkonsentrasies en vrye vetsure met standaardafwykings en geassosieerde berekende verhoudings gedurende al die eksperimentele fases, word in Tabel 4-3 uiteengesit. In Figuur 4-9 en Figuur 4-10 word die resultate grafies voorgestel. Die gemiddelde waardes van TC het vanaf Fase 1 tot 3 betekenisvol toegeneem (Tabel 4-3) en in beide groepe is hipercholesterolemiese primaatmodelle vir die eksperimentele ingreep (basislyn) ontwikkel (Fase 3: Groep 1: 3.22 ± 0.5 mmol/L en Groep 2: 3.25 ± 0.48 mmol/L). Statisties betekenisvolle verlagings in TC van 11.2% in Groep 1 en 17.8% in Groep 2 onderskeidelik, is na agt weke se inname van BF en

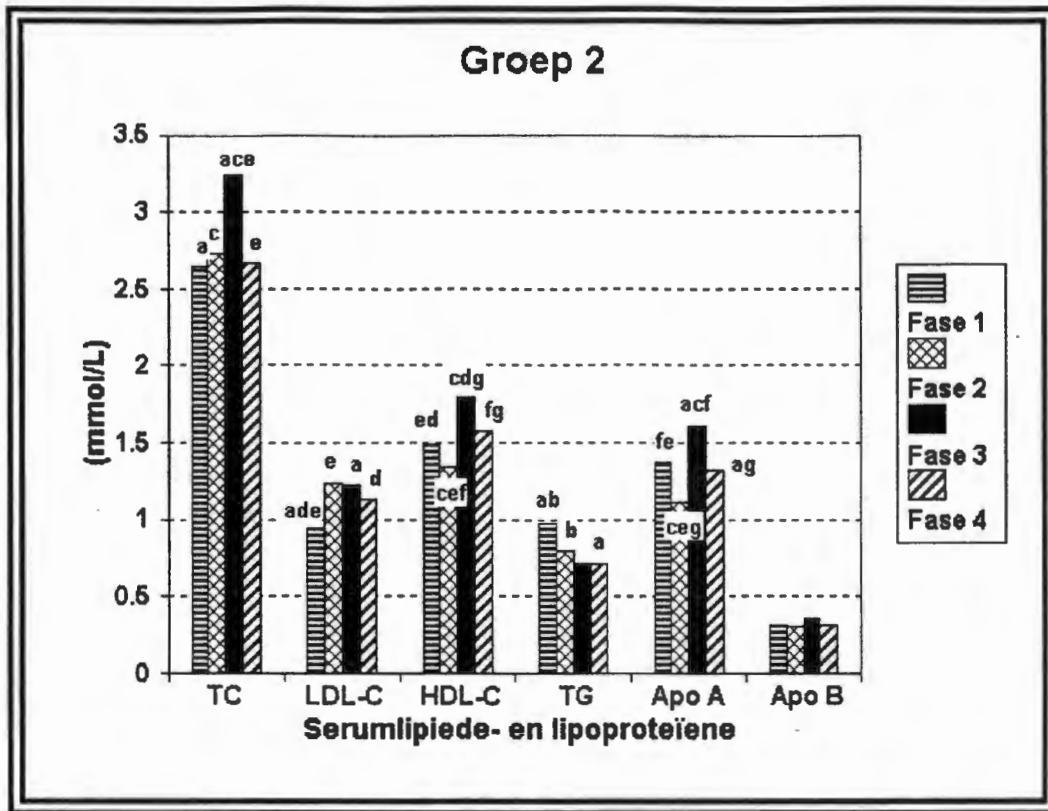
KGM waargeneem. Referensiereikwydtes van TC vir bobbejane wissel tussen 1.8 - 2.5 mmol/L (Fielding et al., 1989; Venter, 1989; Hudson et al., 1987). Die referensiereikwydtes vir alle veranderlikes vir *Papio*-spesies wat in die verhandeling aangedui word, is meesal verkry van ape wat in 'n laer gewiggrens val as dié van die bobbejane wat in die onderhawige studie gebruik is. Dit verklaar die verskille tussen dié studie se basislynwaardes en die referensiewaardes. Wanneer beskikbaar, is daar egter wel van bobbejaanspesies se waardes gebruik gemaak.



Figuur 4-9 'n Grafiese voorstelling van die veranderinge in serumlipied- en lipoproteïenkonsentrasies van Groep 1 gedurende Fases 1 tot 4

Dieselfde simbool dui statisties betekenisvolle verskille aan ($p < 0.05$)

Die gemiddelde LDL-C-konsentrasies het dieselfde patroon as TC gevolg, naamlik aanvanklike betekenisvolle stygings tot en met die eksperimentele ingreep waarna vlakke in beide groepe afgeneem het (Tabel 4-3). Die gemiddelde afname vanaf Fase 3 na 4 was nie in een van die twee groepe betekenisvol nie ($p > 0.05$), maar die afname in die BF-gesupplementeerde groep was tog groter (13%) as dié van Groep 2 (7.3%). Referensiereikwydtes van LDL-C vir bobbejane word as 0.8 - 1.3 mmol/L aangedui (Hudson et al., 1987; Kushwaha et al., 1987; Venter, 1989; Hannah et al., 1991; Mott et al., 1992).



Figuur 4-10 'n Grafiese voorstelling van die veranderinge in serumlipiede en lipoproteïenkonsentrasies van Groep 2 gedurende Fases 1 tot 4

Dieselfde simbool dui statisties betekenisvolle verskille aan ($p < 0.05$)

Die gemiddelde HDL-C-vlak was gedurende al vier fases effens laer in Groep 2 as in Groep 1 (Tabel 4-3). Betekenisvolle veranderinge in beide groepe het gedurende Fase 1 tot Fase 2 voorgekom. 'n Afname van 4.4% ($p > 0.05$) is in Groep 1 vanaf Fase 3 na Fase 4 aangetoon, terwyl 'n statisties betekenisvolle afname van 12.2% in Groep 2 ná KGM-supplementering voorgekom het. Gray et al. (1993) vind 'n betekenisvolle toename in HDL-C en ander serumlipoproteïene gedurende gewigstoename in ape op 'n hoë vetdieet.

Veranderinge in die persentasie HDL-C van TC (%HDL-C) in beide groepe tussen Fases 1 en 2 was betekenisvol, so ook veranderinge in Groep 2 tussen Fases 2 en 3 asook tussen Fases 2 en 4. Die gemiddelde %HDL-C van albei groepe het 'n toename vanaf Fase 3 na Fase 4 getoon en 'n betekenisvolle verhoging is in Groep 1 waargeneem (Fase 3: $55.72 \pm 5.62\%$ na Fase 4: $60.42 \pm 10.35\%$). Nie-menslike primate se HDL-C wissel gewoonlik tussen 0.56 - 1.70 mmol/L (52.9 - 56.9% van totale serumcholesterol) (Hudson et al., 1987; Kushwaha et al., 1987; Vorster, 1987; Venter, 1989; MacCluer et al., 1988).

Tabel 4-3 Gemiddeldes (GEM) en standaardafwykings (SA) van die serumlipiede en -lipoproteïene en berekende verhoudings van Groepe 1 en 2 gedurende al die eksperimentele fases

Parameters	Referensiewaardes *		Fase 1		Fase 2		Fase 3		Fase 4	
			Groep 1	Groep 2	Groep 1	Groep 2	Groep 1	Groep 2	Groep 1	Groep 2
TC (mmol/L)	1.8 - 2.5 (1)	GEM	2.99	2.65 a	2.69 b	2.73 c	3.22 bd	3.25 ace	2.86 d	2.67 e
			SA	0.43	0.42	0.32	0.35	0.50	0.48	0.33
LDL-C (mmol/L)	0.8 - 1.3 (5)	GEM	0.96 b	0.95 ade	1.04 c	1.24 e	1.23 bc	1.23 a	1.07	1.14 d
			SA	0.33	0.33	0.20	0.30	0.19	0.36	0.41
HDL-C (mmol/L)	0.56 - 1.7 (3)	GEM	1.79 ab	1.49 bed	1.52 a	1.34 cef	1.81	1.80 cdg	1.73	1.58 fg
			SA	0.21	0.21	0.25	0.22	0.41	0.30	0.40
% HDL-C	52.9 - 56.9 (4)	GEM	60.35 a	57.19 b	53.51 a	49.40 bde	55.72 c	55.40 d	60.42 c	60.03 e
			SA	7.55	10.75	4.87	7.70	5.62	4.88	10.35
TG (mmol/L)	0.4 - 0.86 (2)	GEM	1.00	0.98 ab	0.81 c	0.80 b	0.53 cd	0.71	0.74 d	0.71 a
			SA	0.85	0.24	0.41	0.35	0.19	0.44	0.29
Apo A (mmol/L)	2.8 (6)	GEM	1.39 b	1.37 fe	1.20 dh	1.11 ceg	1.62 bdk	1.61 acf	1.43 hk	1.32 ag
			SA	0.34	0.10	0.16	0.12	0.22	0.25	0.18
Apo B (mmol/L)	0.6 - 1.0 (7)	GEM	0.30	0.31	0.29	0.30	0.32	0.36	0.31	0.31
			SA	0.02	0.05	0.00	0.01	0.05	0.11	0.04
HDL/Apo A	---	GEM	1.38	1.10	1.29	1.20	1.11 a	1.12	1.20 a	1.21
			SA	0.45	0.20	0.31	0.14	0.15	0.09	0.15
LDL/Apo B	---	GEM	5.96	4.89	5.24	4.52 ab	5.77	5.30 b	5.73	5.16 a
			SA	0.75	0.91	0.87	0.63	1.69	1.51	1.56
Lp(a) (E/L)	329 - 364 (8)	GEM	214 c	257 bd	163 a	191	158	157 be	125 ac	119 de
			SA	116	162	88	161	106	131	82
VVS (mg/L)	150 (9)	GEM	---	---	---	---	140	150 a	160	80 a
			SA	---	---	---	---	100	100	60

Gemiddeldes met dieselfde simbool in 'n horisontale ry verskil statisties betekenisvol ($p < 0.05$)

Vir afkortings: vergelyk die gegewe lys

Referensiewaardes vir spesie: nie-menslike primare

1 E Lp(a) = 0.7 mg Lp(a)

- (1) Verkry uit Fielding et al. (1989), Venter (1989) en Hudson et al. (1987)
- (2) Verkry uit Venter (1989), Hudson et al. (1987), Kushwaha et al. (1987) en Kruger (1984)
- (3) Verkry uit Venter (1989), MacCluer et al., (1988) Hudson et al. (1987), Kushwaha et al. (1987) en Vorster (1987)

- (4) Verkry uit Venter (1989) en Kruger (1984)

- (5) Verkry uit Mott et al. (1992), Hannah et al. (1991), Venter (1989), Hudson et al. (1987) en Kushwaha et al. (1987)

- (6) Verkry uit Mott et al. (1992)

- (7) Verkry uit Mott et al., (1992), Pape et al. (1991) en Fox et al. (1987)

- (8) Verkry uit Makino & Scanu (1991) en Williams-Blangero & Rainwater (1991)

- (9) Verkry uit Hannah et al. (1991)

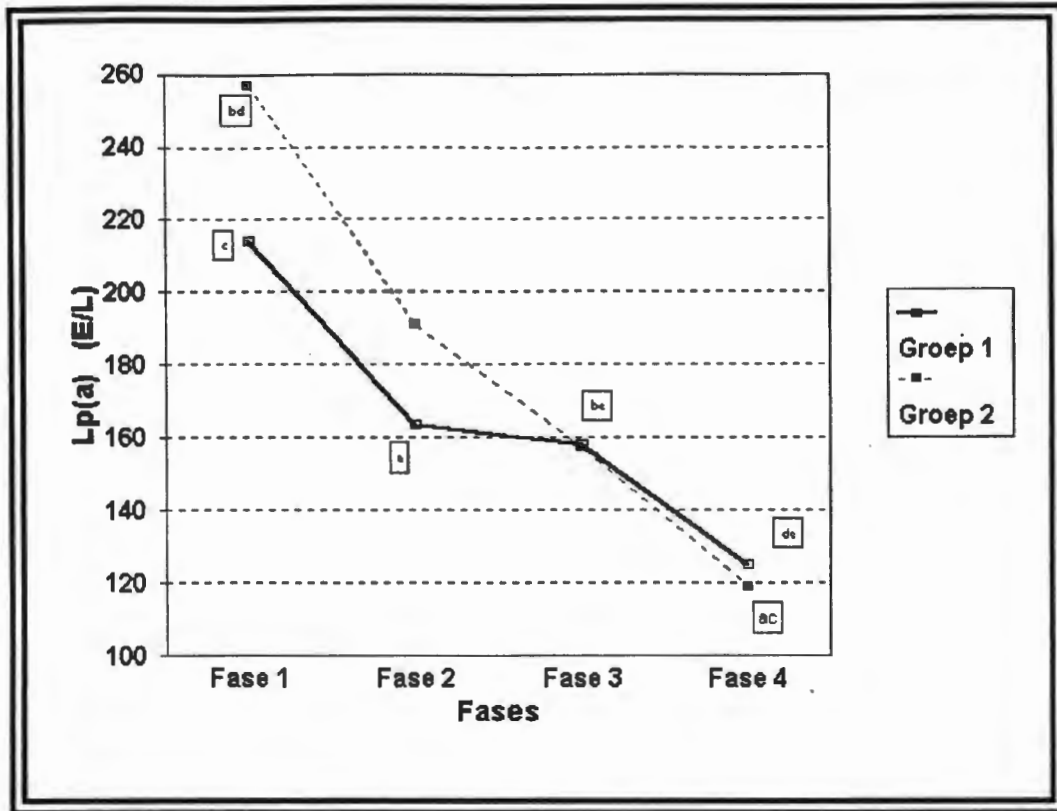
Die gemiddelde serum-TG-konsentrasies het in beide groepe 'n neiging tot daling vanaf Fase 1 tot 3 getoon (Tabel 4-2), ten spyte van die toename in liggaamsgewig oor hierdie periode (Tabel 4-1). Die dieetveselsupplement het geen invloed op TG-vlakke gedurende die ingreep gehad nie en teen alle verwagting is 'n betekenisvolle verhoging van TG vanaf Fase 3 na Fase 4 in Groep 1 waargeneem (Fase 3: 0.53 ± 0.19 mmol/L na Fase 4: 0.74 ± 0.29 mmol/L). Die referensiereikwydte van TG vir *Papio*-spesies word deur Venter (1989), Hudson et al. (1987), Kushwaha et al. (1987) en Kruger (1984) as 0.4 - 0.86 mmol/L aangedui.

Dalings in die Apo A-vlakke het vanaf Fase 1 tot Fase 2 voorgekom, waarna betekenisvolle stygings in beide groepe tot Fase 3 aangetoon is (Groep 1: Fase 2: 1.20 ± 0.16 mmol/L tot Fase 3: 1.62 ± 0.22 mmol/L; Groep 2: Fase 2: 1.11 ± 0.12 mmol/L tot Fase 3: 1.61 ± 0.25 mmol/L). Die Apo A-vlakke het in albei groepe tydens die eksperimentele ingreep betekenisvol afgeneem en alhoewel dieselfde tendens in die geval van Apo B-konsentrasies voorgekom het, was dit nie betekenisvol nie (Tabel 4.2). Verwysingswaardes van Apo A vir nie-menslike primate word deur Mott et al. (1992) as 2.8 mmol/L aangegee en vir Apo B as 0.6 - 0.7 mmol/L (Fox et al., 1987; Pape et al., 1991; Mott et al., 1992).

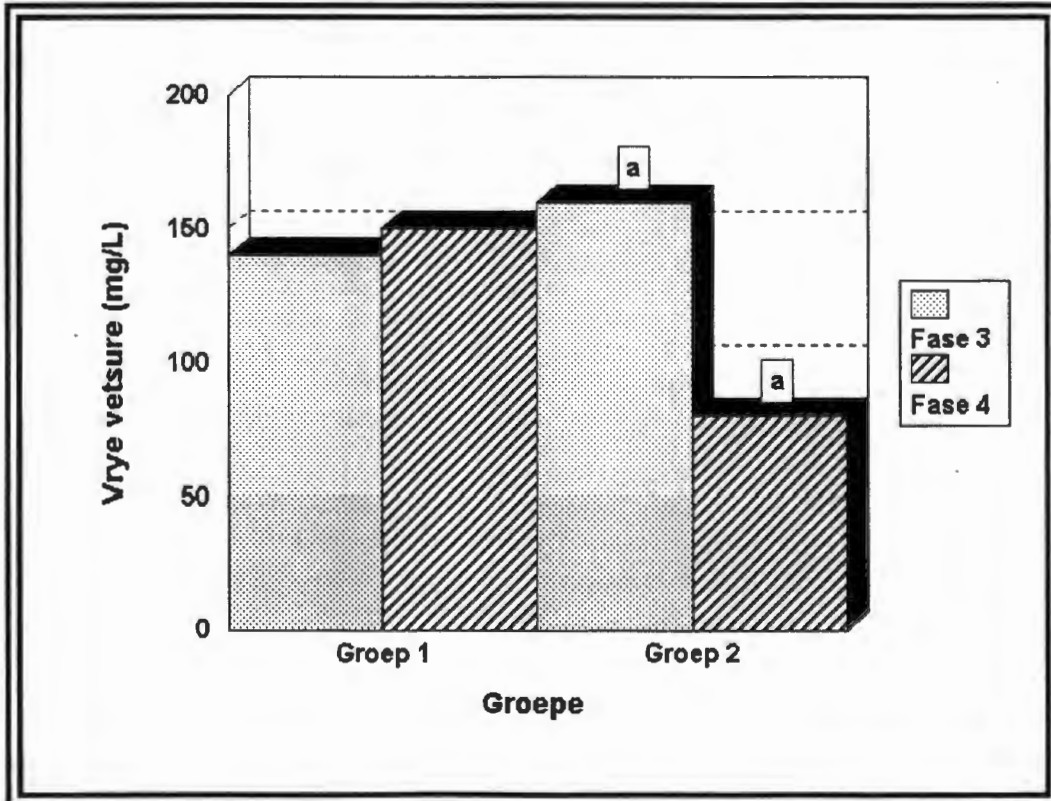
'n Deurlopende afname in die HDL-C tot Apo A-verhouding in Groep 1 het vanaf Fase 1 tot Fase 3 voorgekom. 'n Nie-betekenisvolle styging tot Fase 2 wat weer afgeneem het na Fase 3 is in die KGM-groep waargeneem. In geval van die LDL-C tot Apo B-verhouding was dit Groep 2 wat 'n deurlopende afname vanaf Fase 1 tot 3 getoon het, waarvan die verandering tussen Fase 2 en 3 betekenisvol was. Gunstige veranderinge in die verhoudings van HDL-C tot Apo A en LDL-C tot Apo B het in beide groepe tydens die ingreep plaasgevind. Met die afname in die proteïengedeelte Apo A, is 'n betekenisvolle verhoging in die verhouding van Groep 1 vanaf Fase 3 na Fase 4 waargeneem (1.11 ± 0.15 na 1.20 ± 0.15 ; dit wil sê 'n verhoging van 8%). Alhoewel nie betekenisvol nie, het die LDL:Apo B 'n afname van onderskeidelik 0.7% en 2.6% in Groep 1 en Groep 2 tydens die ingrepe getoon. 'n Verandering in die bogenoemde verhoudings dui waarskynlik op veranderinge in die digtheid van die lipoproteïenpartikels.

Lp(a)-konsentrasies in bobbejane toon, soos in ander primaatspesies, groot individuele variasies wat deur die gemiddelde standaardafwykings in Tabel 4-3 aangedui word. Gedurende Fase 1 tot 3 het 'n deurlopende afname van Lp(a) in beide groepe plaasgevind, sodanig dat die basislynwaardes vir die ingreepfase bykans dieselfde was (Groep 1: 158 E/L; Groep 2: 157 E/L). 'n Gemiddelde afname van 20.8% tydens die ingreep het in Groep 1 voorgekom ($p > 0.05$) en 'n statisties betekenisvolle verlaging van 23.6% in Groep 2. Lp(a)-waardes vir bobbejane word vanaf 4.7 mg/dL (Makino & Scanu, 1991) tot 6.6 mg/dL (Williams-Blangero & Rainwater, 1991) aangedui. Een eenheid (E) is gelykstaande aan 0.7 mg Lp(a). 'n Skematiese voorstelling van veranderinge in Lp(a)-konsentrasies word in Figuur 4-11 aangedui.

Die verlaging van vrye vetsure met KGM-supplementering (Fase 3 tot 4) was statisties betekenisvol in Groep 2 (150 ± 10 mg/L na 80 ± 40 mg/L). Die toename van 14.2% in Groep 1 was nie betekenisvol nie. Referensiereikwydtes van VVS word deur Hannah et al. (1991) as 150 mg/L aangedui. In Figuur 4-12 is 'n grafiese voorstelling van veranderinge wat in VVS plaasgevind het.



Figuur 4-11 Gemiddelde veranderinge in die Lp(a)-konsentrasies van albei groepe
 Dieselfde simbool dui statisties betekenisvolle verskille aan ($p < 0.05$)



Figuur 4-12 Die gemiddelde veranderinge in VVS-konsentrasies gedurende die eksperimentele ingrepe
 Dieselfde simbool dui statisties betekenisvolle verskille aan ($p < 0.05$)

4.6 PROTEÏENE

4.6.1 Albumien

Statisties betekenisvolle stygings in albumien vanaf Fase 1 tot Fase 3 word in beide groepe waargeneem (Groep 1: 43.7 ± 4.1 g/L na 39.8 ± 4.0 g/L; Groep 2: 41.7 ± 2.1 g/L na 36.9 ± 2.6 g/L). Tabel 4-4 toon dat die gemiddelde albumienkonsentrasies van albei groepe ook tydens die ingrepe (Fase 3 tot Fase 4) toegeneem het ($p > 0.05$). Alhoewel nie betekenisvol nie, dui die verhoging van 9.9% in Groep 1 op 'n baie goeie eienskap van besafibraat. Albumienvlakke verskil wel statisties betekenisvol tussende groepe gedurende Fase 4 (Tabel 4-4).

4.6.2 Albumien-fibrinogeenverhouding

Betekenisvolle verskille in die albumien-fibrinogeenverhouding (ALB:FIB) gedurende die fases het tussen die groepe voorgekom (Tabel 4-4). 'n Toename van 15.3% in Groep 1 en 9.1% in geval van Groep 2 is tydens die ingrepe aangetoon.

Tabel 4-4 Gemiddeldes (GEM) en standaardafwykings (SA) van plasmafibrinogeen- en serumalbumienkonsentrasies en die albumien-fibrinogeenverhouding van Groepe 1 en 2 gedurende Fases 1, 3 en 4

Parameter		Fase 1		Fase 3		Fase 4	
		Groep 1	Groep 2	Groep 1	Groep 2	Groep 1	Groep 2
Albumien (g/L)	GEM	43.7 a	41.7 b	39.8 a	36.9 b	43.7 c	38.4 c
	SA	4.1	2.1	4.0	2.6	5.2	4.6
Fibrinogeen (g/L)	GEM	2.1	2.4	2.1	2.1	2.0	2.0
	SA	0.3	0.6	0.4	0.3	0.4	0.4
Albumien-fibrinogeen-verhouding	GEM	20.8 a	17.4 a	19.0 b	17.6 b	21.9 c	19.2 c
	SA	13.7	3.5	10.0	8.7	13.0	11.5

Gemiddeldes met dieselfde simbool in 'n horisontale lyn verskil statisties betekenisvol ($p < 0.05$)

* Albumien nie gedurende Fase 2 bepaal nie

4.7 HEMOSTATIESE VERANDERLIKES

4.7.1 Plasmafibrinogeen

Die gemiddelde veranderinge in plasmafibrinogeenvlakke gedurende die supplementeringstydperk word in Tabel 4-5 aangetoon. Vanaf Fase 1 tot die endfase is konstante (maar nie betekenisvolle) dalings in die fibrinogeenvlakke van beide groepe waargeneem. Gerapporteerde fibrinogeenwaardes vir primate wissel tussen 2.1 - 2.7 g/L (Venter, 1989). Gedurende die ingrepe het fibrinogeen in albei groepe vanaf 2.1 ± 0.4 g/L tot 2.0 ± 0.3 g/L gedaal.

4.7.2 Plasminogeenaktiveerderinhibeerder-1

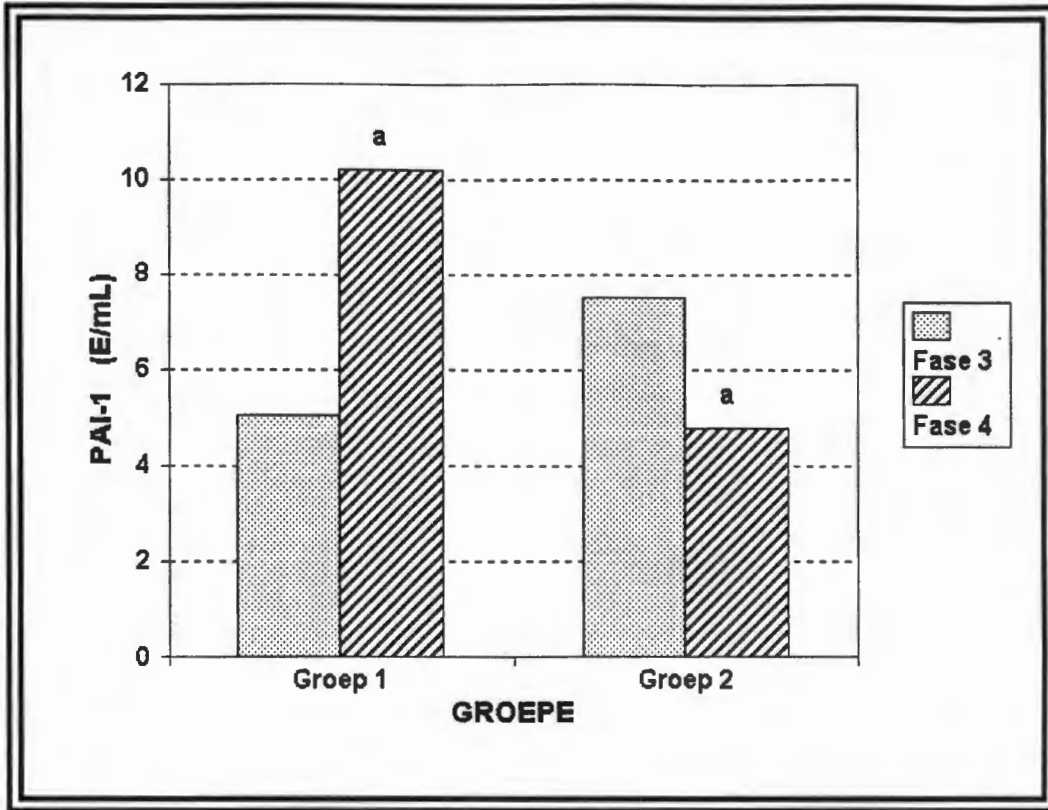
Hoë PAI-1-waardes word met verlaagde fibrinolitiese vermoë geassosieer (Paramo et al., 1985). Die gemiddelde PAI-1-aktiwiteit (PAI-1) soos in Fase 3 en 4 bepaal, word in Tabel 4-5 opgesom. Ondanks 'n dramatiese toename in PAI-1 van 99.4% in die BF-groep, was dit nie statisties betekenisvol nie. Wat egter van groot belang is, is die betekenisvolle verlaging van PAI-1 in die KGM-groep (7.52 ± 3.86 E/mL na 4.76 ± 3.08 E/mL). Figuur 4-13 stel die veranderinge wat in PAI-1 gedurende die ingrepe voorgekom het grafies voor.

Tabel 4-5 Gemiddeldes (GEM) en standaardafwykings (SA) van hemostatiese veranderlikes van Groep 1 en 2 gedurende al die eksperimentele fases

Parameters		Fase 1		Fase 2		Fase 3		Fase 4	
		Groep 1	Groep 2	Groep 1	Groep 2	Groep 1	Groep 2	Groep 1	Groep 2
Fibrinogeen (g/L)	GEM	2.1	2.4	2.0	2.1	2.1	2.1	2.0	2.0
	SA	0.3	0.6	0.3	0.5	0.4	0.3	0.4	0.4
PAI-1 (E/mL) *	GEM	---	---	---	---	5.1	7.5 a	10.2	4.8 a
	SA					3.7	3.9	12.2	3.1

Gemiddeldes met dieselfde simbool in 'n horisontale ry verskil statisties betekenisvol ($p < 0.05$)

* PAI-1 nie gedurende Fases 1 en 2 bepaal nie



Figuur 4-13 'n Grafiese voorstelling van die gemiddelde veranderinge in PAI-1 (E/mL) in Groepe 1 en 2 vanaf Fase 3 na Fase 4

Dieselfde simbool dui statisties betekenisvolle verskille aan ($p < 0.05$)

4.8 SERUMGLUKOSE - EN INSULIEN

Gemiddeldes (SA) van serumglukose, -insulien en insulien sensitiwiteit van albei groepe is in Tabel 4-6 weergegee. In Tabel 4-9 en Tabel 4-10 word die individuele en gemiddelde (SA) glukosewaardes van Groep 1 en Groep 2 soos bepaal tydens die 120 minute GTT aangedui. Dit is, net soos in die geval van die individuele glukosewaardes in Tabel 4-7 en Tabel 4-8 ter illustrasie van die groot individuele verskille in glukose- en insulienkonsentrasies tussen die proefdiere. Die gemiddelde insulien- en glukosekrommes tydens die 120 minute GTT van Groep 1 en Groep 2 word grafies in Figuur 4-14 tot Figuur 4-17 voorgestel.

Vastende serumglukose-konsentrasies het 'n konstante afname in beide groepe vanaf Fase 1 tot Fase 4 getoon. Die dalings vanaf Fase 3 tot Fase 4 (Groep 1: 5.5 ± 0.8 mmol/L tot 5.4 ± 0.8 mmol/L; Groep 2: 4.9 ± 0.8 mmol/L tot 4.9 ± 0.7 mmol/L) was heelwat kleiner as die veranderinge vanaf Fase 1 tot Fase 3 (Groep 1: 6.2 ± 1.5 mmol/L tot 5.5 ± 0.8 mmol/L; Groep 2: 5.5 ± 1.0 mmol/L tot 4.9 ± 0.8 mmol/L). Geen betekenisvolle verskille is tussen die fases of groepe waargeneem nie. Referensiereikwydtes van serumglukose word deur Hannah et al. (1991) en Venter (1989) as 3.4 - 4.7 mmol/L aangegee. Figuur 4-14 en Figuur 4-15 stel die gemiddelde veranderinge in die glukosekonsentrasies tydens GTT grafies voor.

Tabel 4-6 Gemiddeldes (GEM) en standaardafwykings (SA) van serumglukose, insulien en insulien sensitiviteit van Groep 1 en 2 gedurende Fases 1, 3 en 4 *

Parameter	Referensiewaardes **		Fase 1		Fase 3		Fase 4	
			Groep 1	Groep 2	Groep 1	Groep 2	Groep 1	Groep 2
Vastende insulien (pmol/L)	372 - 481 (1)	GEM	926 a	552 a	1121 b	639 b	1012	773
			SA	318	257	573	398	445
Vastende glukose (mmol/L)	3.4 - 4.7 (1)	GEM	6.2	5.5	5.5	4.9	5.4	4.9
			SA	1.5	1.0	0.8	0.8	0.8
Insulien sensitiviteit (2) (10000/glukose x insulien)	3.6 - 5.3 (3)	GEM	2.1 a	4.0 a	2.0 b	4.7 b	2.3	3.8
			SA	0.9	1.7	0.9	3.2	1.4

Gemiddeldes met dieselfde simbool in 'n horisontale ry verskil statisties betekenisvol ($p < 0.05$)

* Parameters nie gedurende Fase 2 bepaal nie

** Referensiewaardes vir spesie: nie-menslike primate

(1) verkry uit Hannah et al. (1991) en Venter (1989)

(2) verkry uit Donahue et al. (1987)

(3) verkry uit Venter et al. (1990)

Tabel 4-7 Individuele en GEM (SA) glukosewaardes (mmol/L) van proefdiere (in Groep 1) tydens GTT gedurende Fases 3 en 4

GROEP 1											
Bobbejaan	Fase 3					Bobbejaan	Fase 4				
	T0	T30	T60	T90	T120		T0	T30	T60	T90	T120
1	6.1	7.3	5.1	3.7	4.5	1	5.4	4.5	4.8	5.9	5.3
2	7.4	4.3	4.8	4.9	3.7	2	16.4	11.6	16.9	4.0	1.0
3	5.2	5.9	6.0	8.2	6.9	3	5.6	4.5	4.8	5.9	6.3
4	5.3	4.5	4.4	4.6	5.0	4	4.5	4.8	4.9	4.1	4.6
5	4.7	4.6	5.2	5.2	5.2	5	4.6	4.2	4.9	5.2	4.9
6	5.6	4.7	5.5	4.8	4.8	6	6.9	6.9	7.7	5.7	4.5
7	5.2	4.9	5.7	4.2	3.8	7	8.9	5.5	3.8	4.0	1.0
8	5.0	6.8	7.7	6.0	3.4	8	5.7	6.1	6.6	6.6	6.4
9	5.2	6.0	5.6	3.7	4.0	9	4.4	6.2	5.1	5.7	5.5
10	5.1	6.7	5.3	4.4	5.3	10	5.6	5.7	6.0	6.4	7.2
GEM	5.5	5.6	5.5	5.0	4.6		5.4	6.7	6.5	6.8	5.4
SA	0.7	1.1	0.9	1.3	1.0		0.8	3.6	2.3	3.6	1.1

T0 = vastend (Tyd = 0 minute); T30 = 30 minute verloop; T60 = 60 minute verloop; T90 = 90 minute verloop; T120 = 120 minute verloop

Tabel 4-8 Individuele en GEM (SA) glukosewaardes (mmol/L) van proefdiere (in Groep 2) tydens die GTT gedurende Fases 3 en 4

GROEP 2											
Bobbe- jaan	Fase 3					Bobbe- jaan	Fase 4				
	T0	T30	T60	T90	T120		T0	T30	T60	T90	T120
11	6.1	5.1	6.0	4.5	3.7	11	4.5	5.7	5.0	6.9	6.6
12	5.1	6.1	3.8	3.3	3.0	12	4.7	5.0	5.5	5.0	4.8
13	5.5	4.4	5.9	5.2	4.7	13	4.6	3.7	3.5	4.0	2.0
14	4.8	5.4	5.2	4.8	4.8	14	5.7	4.8	5.0	4.0	2.0
15	5.9	4.7	3.9	3.7	3.9	15	6.1	3.8	3.6	4.1	4.3
16	4.9	4.9	5.3	4.0	3.6	16	5.7	5.8	4.4	4.0	4.4
17	4.0	4.1	4.2	3.9	4.3	17	6.0	11.7	4.9	9.9	4.0
18	3.8	4.4	3.7	4.1	4.5	18	4.1	4.3	4.1	3.9	4.0
19	4.5	4.8	7.9	5.1	4.6	19	4.3	6.0	5.3	4.1	4.1
20	3.8	4.0	4.1	4.8	5.5	20	5.6	3.9	5.1	7.0	6.0
GEM	4.9	4.7	5.2	4.4	4.3		4.9	5.0	5.9	4.8	5.2
SA	0.8	0.5	1.3	0.5	0.7		0.7	0.9	2.4	1.2	1.9

T0 = vastend (Tyd = 0 minute); T30 = 30 minute verloop; T60 = 60 minute verloop; T90 = 90 minute verloop; T120 = 120 minute verloop

Tabel 4-9 Individuele en GEM (SA) insulienwaardes (pmol/L) van proefdiere(in Groep 1) tydens die GTT gedurende Fases 3 en 4

GROEP 1											
Bobbe- jaan	Fase 3					Bobbe- jaan	Fase 4				
	T0	T30	T60	T90	T120		T0	T30	T60	T90	T120
1	1768	3097	3518	688	683	1	1324	505	1124	597	2065
2	2424	3581	1392	2017	1179	2	995	394	2212	3444	- *
3	1165	876	680	476	594	3	777	508	265	494	875
4	593	465	1109	946	1862	4	1032	1255	550	540	597
5	876	496	1521	725	601	5	766	968	566	963	533
6	661	637	920	1353	396	6	2029	1646	2854	1473	602
7	1094	879	1203	662	401	7	919	-	-	1904	993
8	753	2551	3225	1451	583	8	1204	1324	1662	1032	1027
9	734	1303	1804	346	201	9	393	587	418	607	801
10	1146	1165	447	321	456	10	683	551	645	970	666
GEM	1121	1505	1582	898	696		1012	860	1144	1202	907
SA	573	1142	1024	549	483		398	687	528	501	222

T0 = vastend (Tyd = 0 minute); T30 = 30 minute verloop; T60 = 60 minute verloop; T90 = 90 minute verloop; T120 = 120 minute verloop

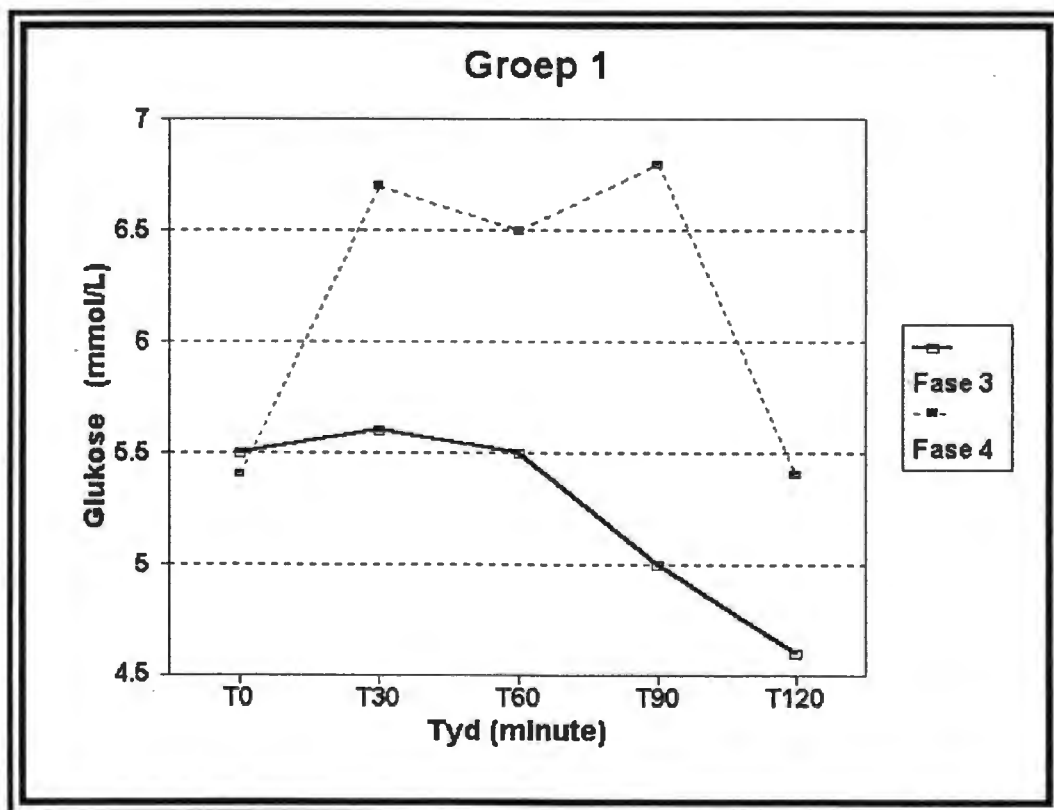
* Bobbejaan dood tydens GTT

- Monsters nie geskik vir bepaling

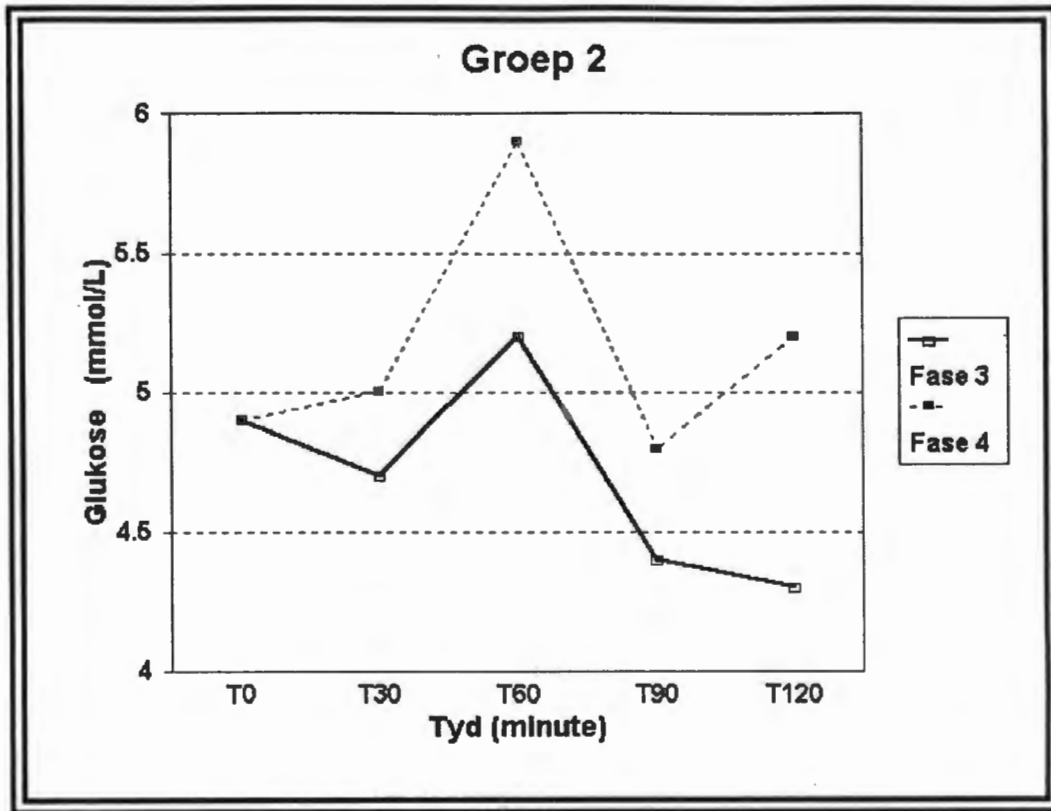
Tabel 4-10 Individuele en GEM (SA) insulienwaardes (pmol/L) van proefdiere (in Groep 2) tydens die GTT gedurende Fases 3 en 4

GROEP 2											
Bobbe-jaan	Fase 3					Bobbe-jaan	Fase 4				
	T0	T30	T60	T90	T120		T0	T30	T60	T90	T120
11	883	1346	1193	580	290	11	420	996	526	700	940
12	1534	2132	-	1848	715	12	778	608	63	738	979
13	353	257	903	263	252	13	464	389	-	138	96
14	935	2060	1073	890	886	14	1258	-	3224	2449	1728
15	755	457	224	119	117	15	655	457	162	131	153
16	540	1192	734	466	490	16	957	1583	599	579	567
17	298	821	784	392	432	17	1952	-	3407	1697	2262
18	453	605	191	388	535	18	350	374	260	261	225
19	418	520	1790	954	508	19	441	1214	673	415	396
20	227	340	246	370	468	20	454	346	465	681	452
GEM	639	973	793	627	469		773	746	1042	779	780
SA	398	687	528	501	222		504	465	1305	740	717

T0 = vastend (Tyd = 0 minute); T30 = 30 minute verloop; T60 = 60 minute verloop; T90 = 90 minute verloop; T120 = 120 minute verloop
 - monsters nie geskik vir bepalings



Figuur 4-14 'n Grafiese voorstelling van die gemiddelde glukosekromme van Groep 1 soos bepaal tydens gedurende Fases 3 en 4



Figuur 4-15 'n Grafiese voorstelling van die gemiddelde glukosekromme van Groep 2 soos bepaal tydens die gedurende Fases 3 en 4

Vastende insulienvlakke was deurlopend laer in Groep 2 as in Groep 1. Na die aanvanklike toename in beide groepe vanaf Fase 1 tot 3, het 'n verlaging van 9.8% in Groep 1 (Fase 3: 1121 ± 573 pmol/L tot Fase 4: 1012 ± 445 pmol/L) en 'n toename van 20.9% in Groep 2 (Fase 3: 639 ± 398 pmol/L tot Fase 4: 773 ± 504 pmol/L) na die ingrepe voorgekom. Referensiereikwydtes van seruminsulien vir primate wissel tussen 372 - 420 pmol/L (Hannah et al., 1991). Figuur 4-16 en Figuur 4-17 is grafiese voorstellings van die gemiddelde insulienwaardes gedurende Fases 3 en 4.

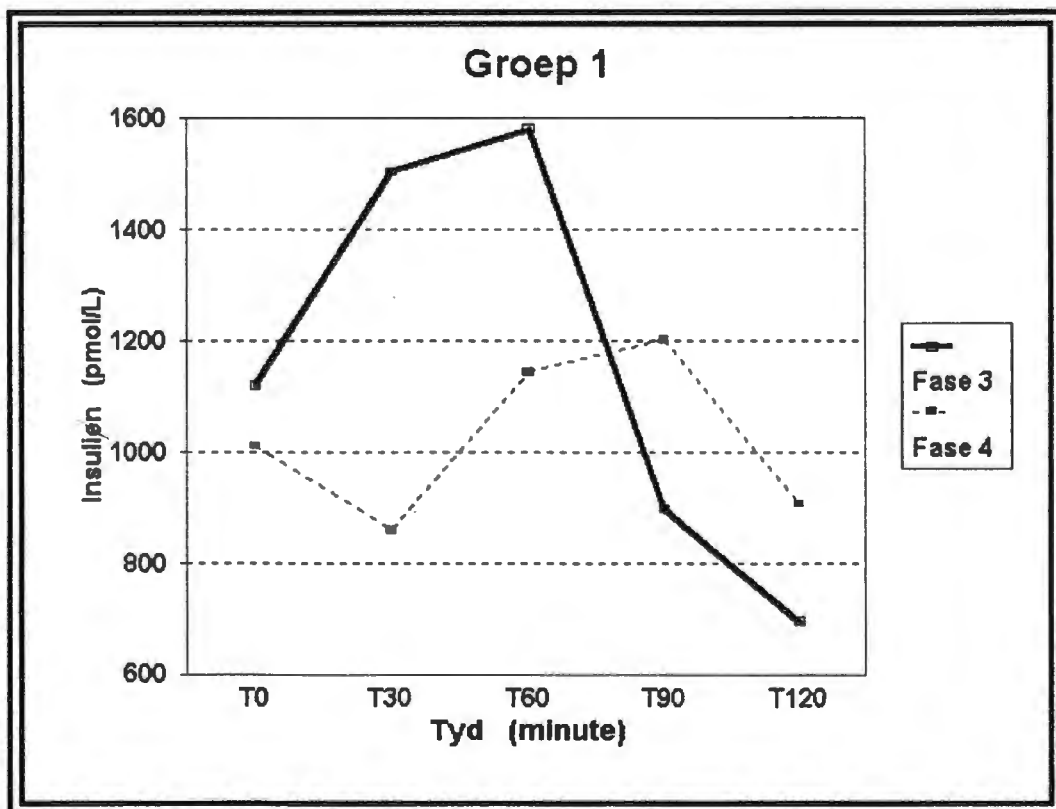
As gevolg van die laer insulienvlakke van Groep 2 is die insulien sensitiwiteit (kyk Tabel 4.7) deurlopend heelwat hoër waardes as dié van die eerste groep. Vanaf Fase 3 tot 4 toon Groep 1 'n toename van 0.3 ± 0.5 en kom 'n afname van 0.9 ± 1.3 in die insulien sensitiwiteit van Groep 2 voor. Volgens Venter (1989) wissel bobbejane se insulien sensitiwiteit gewoonlik tussen 3.6 - 5.3.

Tabel 4-11 gee 'n uiteensetting van die gemiddelde (SA) maksimum glukose- en insulien-inkremente en die oppervlaktes onder die 120 minute glukose- en insulienkrommes gedurende Fase 3 en 4. Die individuele waardes van die oppervlaktes onder die glukose- en insulienkrommes van elke proefdier, word onderskeidelik in Tabelle 12 en 13 uiteengesit. Die variasie in individuele maksimum glukose- en insulien-inkrement-waardes van die proefdiere was té groot om betekenisvolle afleidings te kon maak. In geval van Groep 2 is die verkrygte resultate teenstrydig met die van vorige resultate waar 'n afname in beide die glukose-inkremente en -oppervlaktes onder die 120 minute GTT-kromme in bobbejane verkry

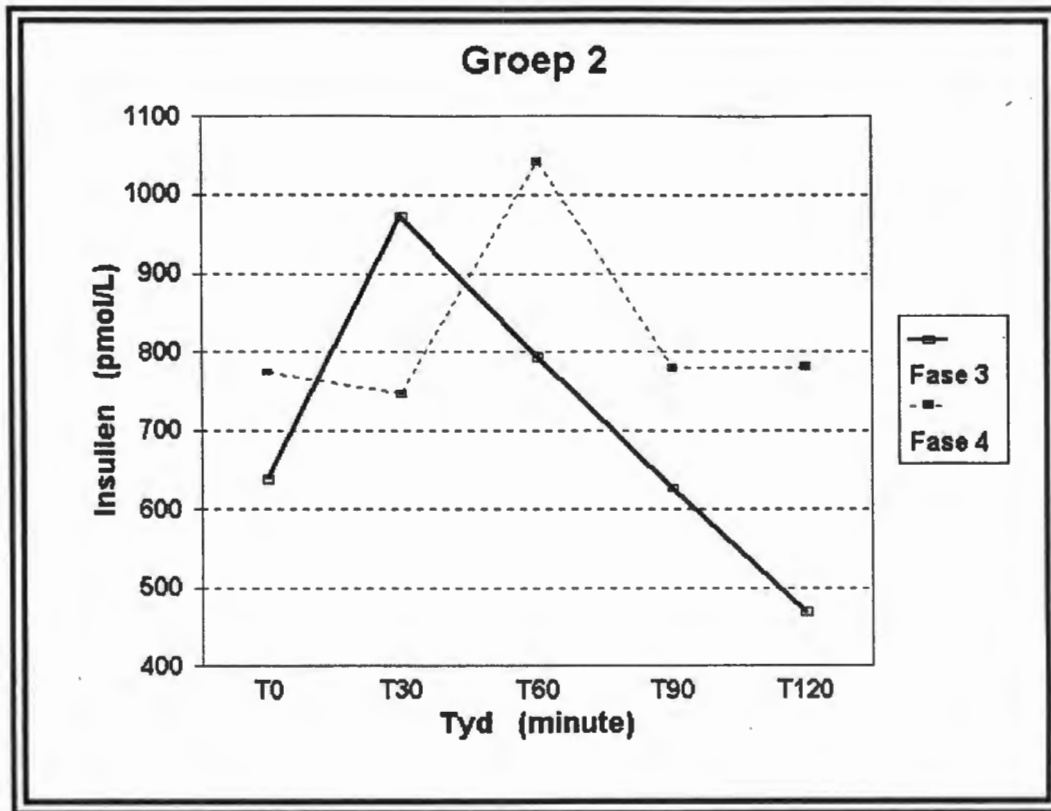
is (Venter, 1989). Soos reeds opgemerk, is dit waarskynlik toe te skryf aan die individuele variasie van glukose-waardes.

In geval van insulien is 'n gemiddelde afname in beide die inkrement (BF-groep) en oppervlaktes onder die insulienkromme tydens die ingrepe gevind. In Groep 1 verander die maksimum insulien-inkrement vanaf 990 ± 796 pmol/L in Fase 3 na 667 ± 689 pmol/L gedurende Fase 4 en in Groep 2 vanaf 509 ± 481 pmol/L na 560 ± 696 pmol/L. Die oppervlaktes onder die 120 minute insulien-kromme toon 'n afname van 34.4% in Groep 1 en 9.4% in Groep 2 ($p > 0.05$).

Ter opsomming kan afgelei word dat alhoewel geen betekenisvolle verskille tussen die gemiddelde waardes van vastende insulien en glukose, insulien sensitiwiteit (Tabel 4-6) maksimum glukose- en insulieninkremente en die oppervlaktes onder die 120 minute krommes (Tabel 4-11) voorgekom het nie, die veranderinge wat wel plaasgevind het op goeie eienskappe van die suplemente kan dui, soos wat dit in die besprekingshoofstuk (Hoofstuk 5) uiteengesit is.



Figuur 4-16 'n Grafiese voorstelling van die gemiddelde insulienkromme van Groep 1 soos bepaal tydens die 120 minute GTT gedurende Fases 3 en 4



Figuur 4-17 'n Grafiese voorstelling van die gemiddelde insulienkromme van Groep 2 soos bepaal tydens die 120 minute GTT gedurende Fases 3 en 4

Tabel 4-11 Gemiddeldes (GEM) en standaardafwykings (SA) van maksimum glukose- en insulieninkremente tydens glukosetoleransietoetse en oppervlaktes onder glukose- en insulienkrommes gedurende Fases 3 en 4

Parameter		Fase 3		Fase 4	
		Groep 1	Groep 2	Groep 1	Groep 2
Maksimum glukose-inkrement (mmol/L)	GEM	0.8	0.4	2.2	1.3
	SA	1.6	0.7	3.5	2.4
Maksimum insulien-inkrement (pmol/L)	GEM	990	509	667	560
	SA	796	481	689	696
Oppervlakte onder 120 minute glukosekromme (mmol/L/min)	GEM	11.5	7.9	11.9	10.1
	SA	8.6	4.7	9.0	9.8
Oppervlakte onder 120 minute insulienkromme (pmol/L/min)	GEM	1051	572	690	518
	SA	716	460	713	561

Geen statisties betekenisvolle verskille is waargeneem nie ($p > 0.05$)

Tabel 4-12 Individuele en GEM (SA) oppervlaktes onder die GTT-krommes gedurende Fases 3 en 4

Bobbe- jaan	Groep 1		Bobbe- jaan	Groep 2	
	Fase 3	Fase 4		Fase 3	Fase 4
1	16.2	5.9	11	13.7	15.3
2	8.9	D	12	15.0	4.1
3	16.1	7.8	13	7.3	5.8
4	1.8	4.9	14	3.3	3.9
5	3.9	6.1	15	3.6	3.0
6	3.0	20.0	16	10.4	7.4
7	10.1	31.9	17	1.8	34.5
8	31.3	7.7	18	4.7	1.9
9	13.2	13.4	19	12.5	9.4
10	10.7	6.4	20	6.8	15.7
GEM	11.5	11.9	GEM	7.9	10.1
SA	8.6	9.0	SA	4.7	9.8

D = Bobbejaan dood tydens GTT

Tabel 4-13 Individuele en GEM (SA) oppervlaktes onder die GTT-krommes gedurende Fases 3 en 4

Bobbe- jaan	Groep 1		Bobbe- jaan	Groep 2	
	Fase 3	Fase 4		Fase 3	Fase 4
1	2196	6	11	941	512
2	1444	2036	12	1658	159
3	277	325	13	279	140
4	762	270	14	571	1829
5	547	375	15	187	154
6	720	1742	16	421	443
7	645	1251	17	351	1175
8	2290	391	18	327	92
9	1192	267	19	815	465
10	433	238	20	166	212
GEM	1051	690	GEM	572	518
SA	716	713	SA	460	561

4.9 LEWERLIPIEDE EN -LEWERVETSURE

Die gemiddelde (SA) lewerlipied- en vetsuurkonsentrasies word in Tabel 4-14 aangedui. Alhoewel daar dikwels groot verskille tussen die waardes van die twee groepe was, het slegs die persentasie dokosaheksaënoësuur (PC22:6) in die LTPL betekenisvol verskil Groep 1 en Groep 2 verskil. Die algemene aanduiding was dat, alhoewel die verskille nie betekenisvol was nie, Groep 1 laer lewertriglisieried-, -cholesterol- en fosfolipiedwaardes as Groep 2 gehad het (kyk Figuur 4-18 tot 4-20).

Tabel 4-14 Gemiddeldes (GEM) en standaardafwykings (SA) van lewerlipiedkonsentrasies (mg/g proteïen) en vetsuursamestelling van lewertriglisieriede (%) en totale lewerfosfolipiede (%) *

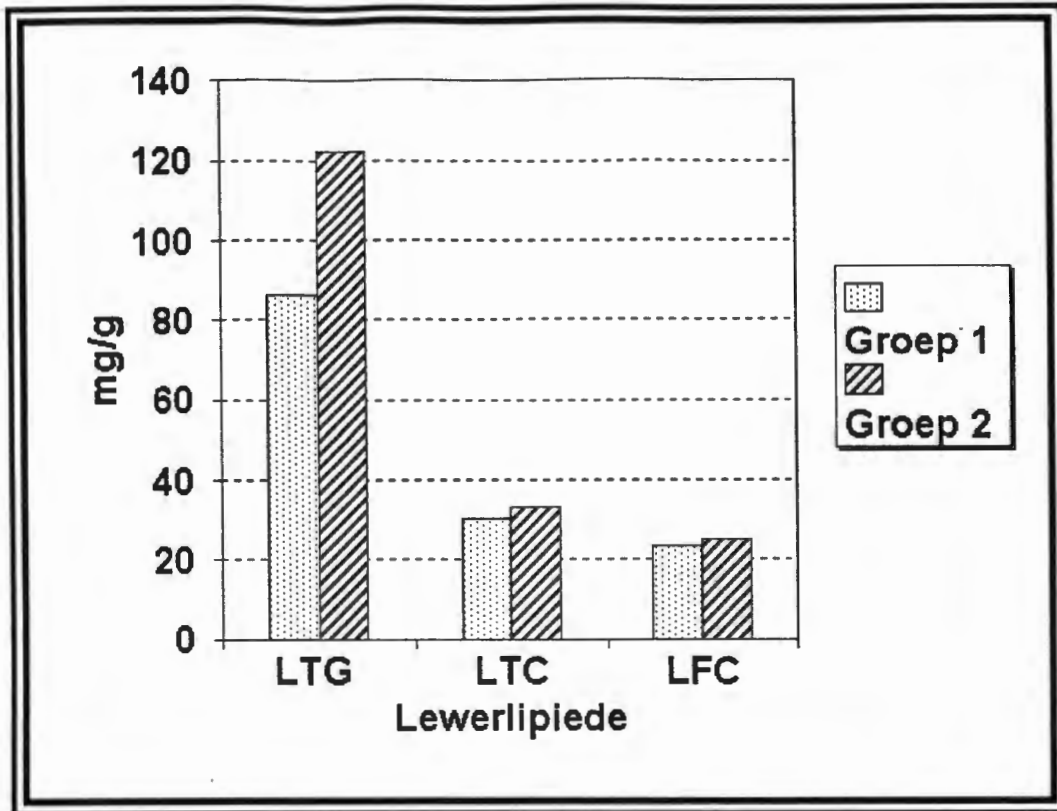
FASE 4			
Parameter		Groep 1	Groep 2
LTG (mg/g proteïen)	GEM	86.2	122.1
	SA	60.7	100.7
p-waarde		0.9	
LTC (mg/g proteïen)	GEM	30.4	33.1
	SA	5.7	3.4
p-waarde		0.09	
LFC (mg/g proteïen)	GEM	23.6	25.2
	SA	2.7	2.1
p-waarde		0.09	
LCE (mg/g proteïen)	GEM	6.8	8.0
	SA	4.1	2.7
p-waarde		0.006 a	
LTPL (mg/g proteïen)	GEM	316.9	340.0
	SA	40.5	36.1
p-waarde		0.09	
C16:0 (%)	GEM	28.9	28.4
	SA	1.3	2.5
C16:1 (%)	GEM	3.5	3.9
	SA	1.0	1.1
C18:0 (%)	GEM	6.03	5.25
	SA	2.2	2.0
C18:1 (%)	GEM	37.3	38.3
	SA	3.9	2.2
C18:2 (%)	GEM	22.1	22.5
	SA	2.3	2.8
C18:3(n-3) (%)	GEM	0.9	0.8
	SA	0.2	0.2
C18:3(n-6) (%)	GEM	0.4	0.5
	SA	0.4	0.0
C20:3 (%)	GEM	0.4	0.3
	SA	0.3	0.2
C20:4 (%)	GEM	1.4	0.9
	SA	1.1	0.7
PC16:0 (%)	GEM	17.8	17.9
	SA	1.0	1.3
PC16:1 (%)	GEM	0.6	0.5
	SA	0.2	0.2
PC18:0 (%)	GEM	25.2	25.4
	SA	1.0	1.9
PC18:1 (%)	GEM	10.0	10.7
	SA	1.0	1.3
PC18:2 (%)	GEM	25.7	26.8
	SA	1.1	2.0
PC20:4 (%)	GEM	14.6	13.8
	SA	0.4	3.3
PC20:5 (%)	GEM	0.2	0.2
	SA	0.1	0.1
PC22:6 (%)	GEM	5.8 b	4.7 b
	SA	0.9	0.6

Gemiddeldes met dieselfde simbool in 'n horisontale ry verskil betekenisvol ($p < 0.05$)

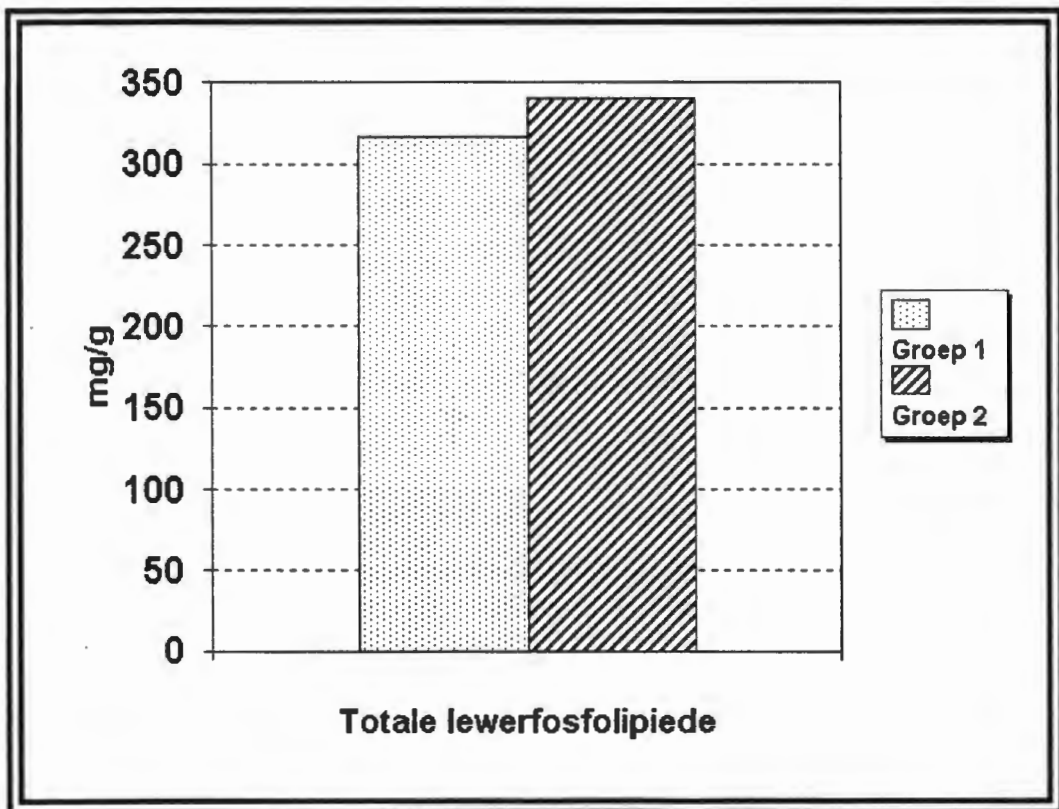
C - Vetsure in lewertriglisieriede; PC - Vetsure in totale lewerfosfolipiede

Vir afkortings: vergelyk die gegewe lys

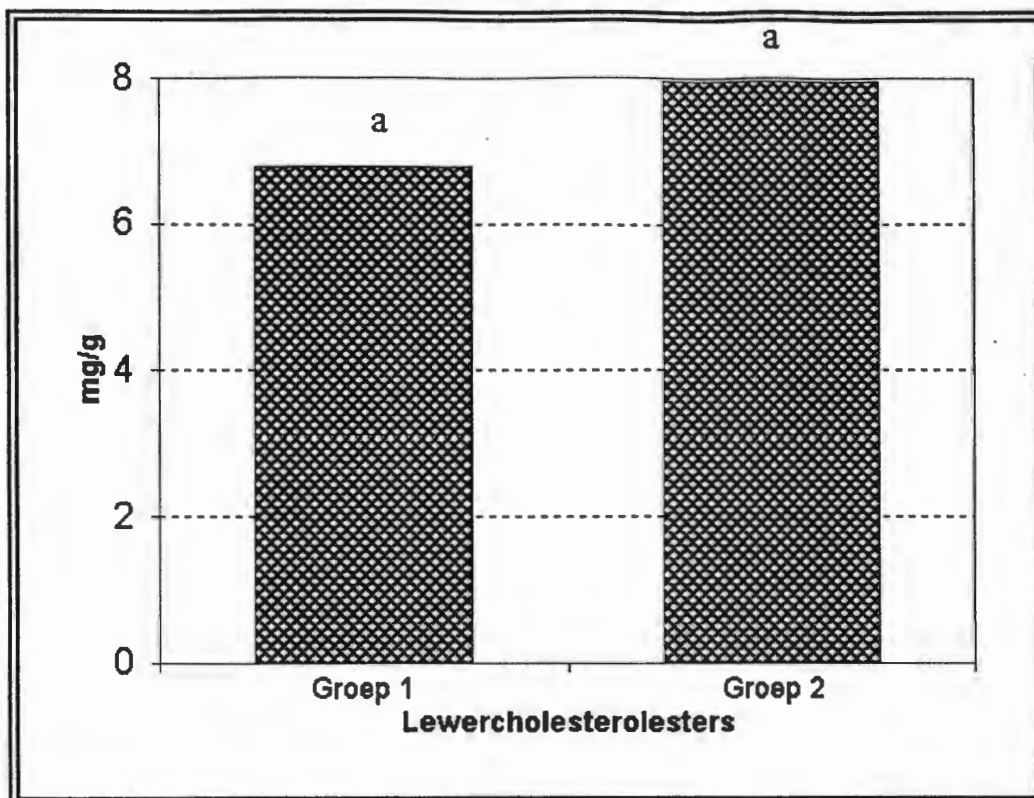
* Lewerlipiede slegs gedurende Fase 4 bepaal



Figuur 4-18 'n Grafiese vergelyking tussen die LTG, LTC en LFC gedurende die endfase (LTG-lewertriglisieriede; LTC-totale lewercholesterol; LFC-vrye lewercholesterol) Lewerlipiede is as mg/g proteïene bepaal



Figuur 4-19 'n Grafiese vergelyking tussen die totale lewerfosfolipiede gedurende die endfase LTPL is as mg/g proteïene bepaal



Figuur 4-20 'n Grafiese vergelyking tussen die lewercholesterolesters tydens die endfase

Dieselfde simbool dui statisties betekenisvolle verskille aan ($p < 0.05$)
LCE is as mg/g proteïene bepaal

4.10 KORRELASIES

Volledigheidshalwe word betekenisvolle korrelasies tussen al die veranderlikes binne groepe asook tussen groepe in Tabel 4-15 tot Tabel 4-21 weergegee. Slegs die hoogs betekenisvolle korrelasies sal uitgelig word. Die korrelasies sal in Hoofstuk 5 bespreek word.

4.10.1 Korrelasies tussen veranderlikes van albei groepe saam

Betekenisvolle ($p < 0.05$) korrelasiekoëffisiënte (r -waarde) gedurende die verskillende fases is in Tabelle 15 en 16 uiteengesit. Voor die stabiliseringsfase (Fase 1) het TC hoogs betekenisvol met LDL-C ($r = 0.8$; $p = 0.0002$) gekorreleer. Besondere hoë korrelasies het ook tussen die ALB:FIB en vastende insulienwaarde (It_0) ($r = -0.9$; $p = 0.000002$), ALB:FIB en insulien sensitiwiteit (IS) ($r = 0.9$; $p = 0.0000002$) en LDL-C en Lp(a) ($r = 0.8$; $p = 0.00002$) gedurende hierdie periode voorgekom.

In Fase 2 was daar heelwat betekenisvolle korrelasies, maar slegs die tussen die liggaamsgewig en supraspinale velvou ($r = 0.8$; $p = 0.0001$) en LDL-C en %HDL-C ($r = -0.8$; $p = 0.0001$) het 'n hoë korrelasiekoëffisiënt gehad.

In Tabel 4-16 word die korrelasies van die basislyn (Fase 3) voor die eksperimentele ingreep en gedurende Fase 4 saamgevat. Die persentasie betekenisvolle korrelasies wat in Fase 3 voorkom is die hoogste van al die fases. Die uitermate hoë korrelasie tussen die ALB:FIB en insuliesensitiwiteit met 'n korrelasiekoëffisiënt van $r=1.0$ ($p=0.00001$) trek aandag. Ander hoë korrelasies ($r>0.7$) kom tussen die voorarmvelvou en VVS, supraspinale velvou en VVS, fibrinogeen en HDL-C asook %HDL-C, TC en HDL-C, TC en Apo A, TG en LDL-C, HDL-C en Apo B, vastende insulien (It0), vastende glukose (Gt0) en ook tussen ALB:FIB en die twee bepalende parameters van insuliesensitiwiteit, It0 en Gt0, voor.

Minder hoogs betekenisvolle korrelasies kom in die vierde fase voor. Korrelasies met 'n koëffisiënt hoër as 0.8 kom tussen die LG en heupomtrek ($p=0.00008$), TC en Apo A ($p=0.000008$), ALB:FIB en insuliesensitiwiteit ($p=0.000000002$) en tussen HDL-C en Apo A ($p=0.00005$) voor.

4.10.2 Korrelasies tussen veranderlikes in die groepe gedurende Fase 3 en 4

Tabel 4-17 en Tabel 4-18 is getabelleerde samevattinge van betekenisvolle korrelasies tussen veranderlikes in onderskeidelik Fase 3 en Fase 4.

4.10.3 Korrelasies tussen lewerlipiede en -vetsure met ander veranderlikes

Al die betekenisvolle korrelasies wat tussen die lewerlipiede en -vetsure en ander veranderlikes voorgekom het met 'n korrelasiekoëffisiënt groter as 0.6 word in Tabel 4-19 aangetoon.

In Groep 1 het hoogs betekenisvolle korrelasies tussen VVS en lewercholesterol ($r=0.9$; $p=0.001$), VVS en die lewercholesterolesters ($r=0.9$; $p=0.0001$) asook tussen VVS en die lewertriglisieriede ($r=0.8$; $p=0.004$) voorgekom. 'n Negatiewe korrelasie tussen Lp(a) en vrye lewercholesterol ($r=-0.7$; $p=0.03$) is ook in die groep aangetoon. Verskeie korrelasies (beide positief en negatief) het ook tussen die lewervetsure en onder meer ALB:FIB, It0, Gt0, PAI-1, insuliesensitiwiteit, TG, ALB, TC en antropometriese bepalings voorgekom (Tabel 4-19).

In die tweede groep het PAI-1 met lewercholesterolesters ($r=0.8$; $p=0.007$) en die lewertriglisieriede ($r=0.7$; $p=0.004$) gekorreleer. Korrelasies het ook tussen Gt0 en vrye lewercholesterol ($r=0.8$; $p=0.02$) en Gt0 en totale lewerfosfolipiede ($r=0.8$; $p=0.02$) voorgekom. Betekenisvolle korrelasies is tussen lewervetsure en Lp(a), PAI-1, TC, fibrinogeen, ALB:FIB, liggaamsgewig, heup- en abdomenomtrekke, en die MH gevind (Tabel 4-19).

4.10.4 Korrelasies tussen die lewerlipiede- en vetsure

Tabel 4-20 toon die betekenisvolle korrelasies tussen die lewerlipiede en -vetsure in die afsonderlike en totale groep gedurende Fase 4 aan.

4.10.5 Korrelasies tussen die veranderinge vanaf Fase 3 na Fase 4

Betekenisvolle korrelasies tussen die veranderinge in veranderlikes wat vanaf Fase 3 na Fase 4 plaasgevind het, is in Tabel 4-21 opgesom. Die implikasie van hierdie korrelasies en ander word in die besprekingshoofstuk (Hoofstuk 5) volledig bespreek.

4.10.6 Regressie-analise van die twee groepe

Die resultate van die regressie-analise van Groep 1 en Groep 2 gedurende Fase 3 word onderskeidelik in Tabel 4-22 en Tabel 4-23 uiteengesit.

4.10.7 Regressie-analise tussen parameters gedurende Fase 4

In Tabel 4-24 word die resultate van die regressie-analise gedurende Fase 4 uiteengesit. In vergelyking met Fase 3 het daar gedurende Fase 4 heelwat minder betekenisvolle koëffisiënte voorgekom (Tabel 4-24).

Tabel 4-15 Korrelasies tussen veranderlikes van albei groepe saam gedurende Fases 1 en 2

Parameters		Fase 1		Fase 2	
		r-waarde	p-waarde	r-waarde	p-waarde
LG	x SS		NB	0.8	0.0001
	x VV		NB	0.6	0.004
	x TG		NB	0.4	0.06
	x HDL-C	-0.5	0.03		NB
	x % HDL-C	-0.5	0.03		NB
	x Gt0	-0.5	0.03		NB
LGI	x HO		NB	0.6	0.007
	x TG		NB	0.6	0.003
FIB	x LDL-C		NB	0.5	0.05
	x Lp(a)		NB	0.5	0.03
TC	x TG	0.5	0.04	0.6	0.005
	x HDL-C	0.5	0.02		NB
	x LDL-C	0.8	0.0002	0.7	0.0001
	x Apo A		NB	0.7	0.001
	x Apo B		NB	0.6	0.005
	x Lp(a)	0.5	0.04		NB
ALB:FIB	x HDL-C	-0.6	0.007		NB
	x It0	-0.9	0.000002		NB
	x IS	0.9	0.0000002		NB
TG	x LDL-C	0.6	0.01	0.5	0.04
	x Apo B		NB	0.5	0.02
HDL-C	x It0		NB	0.6	0.007
	x Gt0	0.6	0.009		NB
	x IS	-0.6	0.005		NB
LDL-C	x Apo B	0.4	0.055	0.6	0.01
	x Lp(a)	0.8	0.00002		
	x % HDL-C	-0.6	0.006	-0.8	0.0001
Apo A	x Apo B	0.4	0.05		
Apo B	x Lp(a)	0.4	0.059		

Vir afkortings: vergelyk die gegewe lys

NB = nie betekenisvol

r = Pearson korrelasiekoëffisiënte

Tabel 4-16 Korrelasies tussen veranderlikes van albei groepe saam gedurende Fases 3 en 4

Parameters		Fase 3		Fase 4	
		r-waarde	p-waarde	r-waarde	p-waarde
LG	x SS	0.6	0.003		NB
	x Gt0		NB	-0.5	0.03
LGI	x ALB	0.5	0.03		NB
	x It0	0.6	0.004		NB
SS	x LDL-C	-0.5	0.05		NB
	x ALB	-0.5	0.02		NB
MH	x TC		NB	0.5	0.03
	x HDL-C	0.5	0.02	0.5	0.03
	x Apo A		NB	0.6	0.006
	x Apo B	0.5	0.03		NB
FIB	x VVS	0.5	0.04		NB
	x HDL-C	0.7	0.008		NB
	x Apo A	0.5	0.02		NB
	x Lp(a)	0.5	0.02		NB
	x % HDL-C	0.7	0.002		NB
TC	x ALB	0.5	0.04		NB
	x HDL-C	0.9	0.00001	0.7	0.002
	x LDL-C	0.6	0.002	0.5	0.01
	x Apo A	0.8	0.001	0.8	0.000008
	x Apo B		NB	0.5	0.04
	x Lp(a)	0.5	0.03	0.4	0.057
ALB:FIB	x FIB	0.5	0.03		NB
	x It0	-0.7	0.0006	-0.7	0.002
	x Gt0	-0.7	0.0008	-0.6	0.009
TG	x IS	1.0	0.00001	0.9	0.000000002
	x LDL-C	0.7	0.002	0.4	0.057
	x Apo B		NB	0.5	0.02
HDL-C	x Lp(a)		NB	0.5	0.04
	x Apo A	0.8	0.00001	0.8	0.00005
LDL-C	x Apo B	0.5	0.02	0.5	0.02
	x Lp(a)	0.6	0.009	0.5	0.04
	x % HDL-C	-0.5	0.02	-0.7	0.002
Apo A	x HDL-C	0.5	0.03		NB
	x Lp(a)		NB	0.5	0.05
	x ALB		NB	0.4	0.057
Apo B	x Lp(a)	0.6	0.007		NB
	x % HDL-C	-0.5	0.03	-0.5	0.04
It0	x Gt0	0.4	0.05		NB
	x Gt0	0.8	0.0001	0.5	0.05

λ
x
x

Vir afkortings: vergelyk die gegewe lys

NB = nie betekenisvol

r = Pearson korrelasiekoëffisiënte

Tabel 4-17 Korrelasies tussen veranderlikes in Groepe 1 en 2 gedurende Fase 3

Parameters		Fase 3			
		Groep 1		Groep 2	
		r-waarde	p-waarde	r-waarde	p-waarde
LG	x TG	0.7	0.04		NB
	x ALB		NB	-0.8	0.007
LGI	x TG	0.8	0.003		NB
	x % HDL-C		NB	0.7	0.04
	x ItO	0.9	0.001		NB
	x GtO	0.9	0.0002		NB
	x IS	-0.7	0.03		NB
	x ALB		NB	-0.6	0.05
SS	x HO	0.6	0.04		NB
	x TG		NB	-0.7	0.03
	x LDL-C		NB	-0.8	0.009
	x % HDL-C		NB	0.7	0.02
	x GtO		NB	-0.7	0.03
MH	x FIB	0.8	0.004		NB
	x TC	0.8	0.006		NB
	x HDL-C	0.8	0.0007		NB
	x Apo A	0.7	0.03		NB
FIB	x % HDL-C	0.7	0.01		NB
	x TC	0.7	0.03		NB
	x HDL-C	0.8	0.003		NB
	x Apo A	0.7	0.02		NB
	x Lp(a)	0.7	0.02		NB
	x % HDL-C	0.8	0.009		NB
TC	x ALB		NB	0.7	0.02
	x TG		NB	0.6	0.05
	x HDL-C	0.9	0.0001	0.8	0.003
	x LDL-C		NB	0.8	0.01
	x Apo A	0.8	0.007	0.8	0.009
TG	x VVS		NB	0.7	0.03
	x LDL-C		NB	0.8	0.01
	x VVS	-0.8	0.01		NB
	x ItO	0.9	0.001		NB
	x GtO	0.8	0.005		NB
	x IS	-0.8	0.004		NB
ALB:FIB	x TG	-0.7	0.02		NB
	x ItO	-0.9	0.001	-0.7	0.009
	x GtO		NB	-0.8	0.01
HDL-C	x IS	0.9	0.0001	1.0	0.00001
	x Apo A		NB	0.9	0.0005
LDL-C	x Apo B	0.7	0.04		NB
	x % HDL-C		NB	-0.7	0.04
	x VVS		NB	0.7	0.02
Apo A	x ItO		NB	0.6	0.05
Apo B	x Lp(a)		NB	0.8	0.003
	x GtO		NB	0.7	0.03
	x ALB	-0.7	0.04		NB
ItO	x GtO	0.9	0.001		NB

Vir afkortings: vergelyk die gegewe lys

NB = nie betekenisvol

r = Pearson korrelasiekoëffisiënte

Tabel 4-18 Korrelasies tussen veranderlikes in Groepe 1 en 2 gedurende Fases 4

Parameters		Fase 4			
		Groepe 1		Groepe 2	
		r-waarde	p-waarde	r-waarde	p-waarde
LG	x AO	0.9	0.001	0.6	0.05
	x RL	0.7	0.05		NB
	x HO	0.7	0.02	0.8	0.009
	x MH	0.7	0.02		NB
RL	x HO	0.8	0.02		NB
NV	x SU		NB	-0.7	0.04
	x TC		NB	-0.7	0.04
	x LDL		NB	-0.7	0.03
	x Apo A		NB	-0.6	0.05
VV	x PAI-1		NB	-0.6	0.056
	x ALB		NB	-0.6	0.055
	x ALB:FIB	-0.8	0.02		NB
	x TC		NB	-0.6	0.05
SU	x LDL-C		NB	-0.9	0.001
	x Lp(a)		NB	-0.7	0.02
	x % HDL-C		NB	0.8	0.004
	x MH		NB	0.8	0.008
SS	x HDL-C	0.8	0.02	0.7	0.02
	x FIB	0.7	0.04		NB
	x Apo A	0.7	0.04	0.8	0.01
	x IS		NB	-0.7	0.04
AO	x HO		NB	0.6	0.058
	x PAI-1	0.7	0.04		NB
HO	x HDL-C		NB	0.8	0.004
	x It0		NB	0.8	0.006
MH	x Apo B		NB	-0.6	0.05
	x HDL-C		NB	0.9	0.0001
FIB	x Apo A		NB	0.7	0.02
	x ALB	0.7	0.04		NB
TC	x ALB:FIB		NB	-0.8	0.008
	x HDL-C	0.7	0.03	0.7	0.03
	x LDL-C		NB	0.9	0.002
	x Apo A	0.7	0.02	0.9	0.001
ALB:FIB	x Apo B		NB	0.7	0.03
	x ALB		NB	0.6	0.05
	x It0	-0.8	0.004	-0.7	0.05
	x IS	0.8	0.005	0.9	0.0001
HDL-C	x Apo A	0.9	0.0001	0.8	0.007
LDL-C	x Apo A		NB	0.7	0.03
	x Apo B		NB	0.7	0.02
	x Lp(a)		NB	0.7	0.04
	x % HDL-C		NB	-0.8	0.003
Apo A	x Apo B		NB	0.6	0.059
	x VVS		NB	0.7	0.03
	x % HDL-C	0.8	0.009		NB
Apo B	x VVS		NB	0.7	0.01
	x Gt0	0.7	0.02		NB
PAI-1	x PAI-1	-0.7	0.04		NB
	x IS	0.9	0.0001		NB
	x ALB		NB	0.6	0.056

Vir afkortings: vergelyk die gegewe lys

NB = nie betekenisvol

r = Pearson korrelasiekoëffisiënte

Tabel 4-19 Korrelasies tussen lewerlipiede en ander parameters van Groepe 1 en 2 gedurende Fase 4

FASE 4					
Parameters		Groep 1		Groep 2	
		r-waarde	p-waarde	r-waarde	p-waarde
LTC	x VVS	0.9	0.001		NB
LCE	x VVS	0.9	0.000		NB
LVC	x PAI-1		NB	0.8	0.007
	x Lp(a)	-0.7	0.03		NB
LTG	x Gt0		NB	0.8	0.02
	x VVS	0.8	0.004		NB
LTPL	x PAI-1		NB	0.7	0.04
	x Gt0		NB	0.8	0.02
C16:1	x ALB:FIB	0.7	0.04		NB
	x It0	-0.8	0.003		NB
	x PAI-1	0.7	0.02		NB
	x IS	0.9	0.002		NB
C18:0	x Lp(a)		NB	-0.7	0.02
	x TG	0.7	0.03		NB
C18:1	x PAI-1		NB	-0.7	0.04
	x LG		NB	-0.7	0.04
C18:2	x HO	0.7	0.02		NB
C18:3	x LG	0.7	0.055		NB
	x AO	0.7	0.04		NB
C20:3	x TC		NB	0.7	0.05
	x PAI-1		NB	0.7	0.04
	x PAI-1		NB	-1.0	0.01
C20:4	x LG		NB	0.8	0.03
	x HO		NB	0.9	0.007
PC16:0	x ALB	-0.6	0.055		NB
PC16:1	x PAI-1	0.8	0.005		NB
	x IS	0.9	0.001		NB
	x FIB		NB	0.7	0.03
PC18:0	x ALB:FIB		NB	-0.7	0.05
	x MH	-0.7	0.03		NB
PC18:1	x TC	-0.6	0.058		NB
	x IS	0.7	0.04		NB
PC18:2	x ALB	-0.8	0.007		NB
	x PAI-1		NB	-0.8	0.01
	x LG	-0.6	0.05		NB
PC20:4	x AO		NB	-0.6	0.05
	x ALB		NB	-0.6	0.05
	x MH		NB	0.6	0.05
PC20:5	x Gt0	-0.7	0.04		NB
PC22:6	x ALB	0.7	0.03		NB

C - Vetsure in lewertriglisieriede; PC - Vetsure in totale lewerfosfolipiede

Vir afkortings: vergelyk die gegewe lys

NB = nie betekenisvol

r = Pearson korrelasiekoëffisiënte

Tabel 4-20 Korrelasies van lewerlipiede in die afsonderlike en totale groepe gedurende Fase 4 *

Parameters		Fase 4					
		Totale groep		Groep 1		Groep 2	
		r-waarde	p-waarde	r-waarde	p-waarde	r-waarde	p-waarde
LTG	x LTC		NB	0.8	0.005		NB
	x LCE		NB	0.9	0.0003		NB
	x C18:0	-1.5	0.05	-0.7	0.02	-0.8	0.003
	x C18:2		NB		NB	0.7	0.04
	x C18:3		NB		NB	0.7	0.05
LTC	x C20:3		NB	-0.8	0.014		NB
	x C20:4		NB	-0.8	0.01		NB
	x LFC		NB	0.7	0.01		NB
	x LCE	1.7	0.006	0.9	0.0004	0.8	0.006
	x C18:0		NB		NB	-0.8	0.01
LFC	x C20:3		NB		NB	-0.9	0.04
	x C20:4		NB		NB	-0.8	0.02
	x PC18:1		NB		NB	-0.6	0.06
	x PC22:6		NB	0.7	0.03		NB
	x C18:0	-1.4	0.07	-0.6	0.05	-0.7	0.02
LCE	x C18:2		NB		NB	0.8	0.01
	x C20:3	-1.7	0.06	-0.7	0.05	-1.0	0.01
	x C20:4		NB	-0.7	0.03		NB
	x PC16:1		NB		NB	-0.7	0.02
	x PC18:1		NB		NB	-0.8	0.01
LTPL	x C18:0		NB		NB	-0.6	0.04
	x C20:4		NB		NB	-0.7	0.04
	x PC16:0		NB		NB	0.8	0.006
	x PC18:0		NB		NB	0.7	0.04
	x PC16:1		NB	-0.6	0.05		NB
C16:0	x PC16:1		NB	0.8	0.004		NB
	x PC18:0		NB	-0.6	0.05		NB
	x PC18:1		NB	0.8	0.004		NB
	x PC20:4		NB		NB	-0.6	0.05
	x C18:3		NB	-0.9	0.004		NB
C18:0	x C20:3	1.6	0.08	0.7	0.04	0.9	0.04
	x C20:4	1.7	0.01	0.9	0.0009	0.8	0.01
	x C18:2		NB	-0.8	0.003		NB
	x C20:3		NB	-0.8	0.008		NB
	x C20:4		NB	-0.9	0.001		NB
C18:1	x PC16:0		NB	0.7	0.04		NB
	x PC18:1		NB	0.7	0.03		NB
	x PC20:4		NB	-0.8	0.01		NB
	x C20:3		NB	0.8	0.02		NB
	x C20:4		NB	0.7	0.05		NB
C18:2	x PC18:1		NB	-0.7	0.04		NB
	x PC20:4		NB	0.6	0.05		NB
	x C18:3		NB		NB	0.7	0.04
	x C20:4	1.8	0.01	0.8	0.01	1.0	0.003
	x PC16:0		NB	-0.8	0.02		NB
C20:3	x PC18:2		NB	-0.7	0.04		NB
	x PC20:4		NB	0.8	0.03		NB
	x PC18:2		NB	-0.8	0.02		NB
	x PC16:1		NB	0.6	0.05		NB
	x PC18:0		NB	-0.8	0.01		NB
C20:4	x PC18:1		NB	0.6	0.05		NB
	x PC20:4		NB	-0.7	0.02		NB
	x PC20:5		NB	0.6	0.06		NB
	x PC18:1		NB	0.8	0.004		NB
	x PC18:1		NB		NB	0.7	0.02
PC16:1	x PC22:6		NB	-0.6	0.05		NB
	x PC20:4		NB	-0.6	0.06		NB

Vir afkortings: vergelyk die gegewe lys
 NB = nie betekenisvol
 r = Pearson korrelasiekoëffisiënte
 * Lewerlipiede slegs gedurende Fase 4 bepaal

Tabel 4-21 Korrelasies tussen veranderinge vanaf Fase 3 na 4 in afsonderlike en totale groepe

Parameter	Totale groep		Groep 1		Groep 2		
	r-waarde	p-waarde	r-waarde	p-waarde	r-waarde	p-waarde	
Δ LG							
	x Δ HO		NB	0.7	0.02		NB
	x Δ RL		NB			0.7	0.02
	x Δ TC		NB	-0.7	0.02		NB
Δ NV	x Δ LDL-C		NB	-0.7	0.04		NB
	x Δ Lp(a)		NB	-1.0	0.0001		NB
	x Δ LDL-C		NB	0.6	0.04		NB
	x Δ HO		NB			0.7	0.03
Δ VV	x Δ TG		NB			0.7	0.03
	x Δ Apo B		NB			0.7	0.04
	x Δ Lp(a)		NB			0.8	0.005
	x Δ Apo A		NB			-0.7	0.02
Δ SU	x Δ VVS		NB			0.7	0.01
	x Δ Apo B	-1.4	0.05	-0.7	0.03	-0.7	0.02
	x Δ % HDL		NB	0.8	0.02		NB
	x ALB:FIB		NB			0.7	0.05
Δ SP	x Δ SP		NB			-0.6	0.057
	x Δ Lp(a)		NB			-0.7	0.04
	x Δ IS		NB			0.7	0.04
	x Δ ALB:FIB		NB	0.7	0.04		NB
Δ AO	x Δ ALB		NB	-0.8	0.008		NB
	x Δ Apo A		NB	0.8	0.005		NB
Δ HO	x Δ GtO		NB	-0.6	0.05		NB
	x Δ TC		NB	-0.8	0.005		NB
	x Δ TG		NB			-0.7	0.03
	x Δ HDL-C		NB	-0.7	0.03		NB
Δ MH	x Δ Apo A		NB	-0.6	0.05		NB
	x Δ FIB		NB			0.6	0.059
	x Δ GtO		NB	0.7	0.02		NB
	x Δ TC		NB	0.8	0.01		NB
Δ FIB	x Δ HDL-C		NB	0.7	0.03		NB
	x Δ Apo A		NB	0.8	0.003		NB
	x Δ GtO		NB	-0.7	0.01		NB
	x Δ LDL-C		NB	0.8	0.02		NB
Δ TC	x Δ Lp(a)		NB	0.7	0.03		NB
	x Δ IS		NB			-0.7	0.05
	x Δ HDL-C		NB	0.7	0.02	0.6	0.04
	x Δ % HDL-C		NB			-0.7	0.02
Δ ALB:FIB	x Δ LDL-C		NB			0.8	0.004
	x Δ Apo A		NB	0.7	0.02		NB
	x Δ TG		NB	-0.7	0.04		NB
	x Apo B		NB	0.8	0.01		NB
Δ TG	x Δ ItO	-1.6	0.03	-0.9	0.0003	-0.7	0.03
	x Δ GtO		NB			-0.8	0.01
	x Δ IS	1.9	0.00005	1.0	0.00005	1.0	0.000002
	x Δ Apo B		NB	-0.7	0.01		NB
Δ HDL-C	x Δ LDL-C		NB			0.7	0.02
	x Δ PAI-1		NB			-0.6	0.05
	x Δ Apo A		NB	0.7	0.02		NB
	x Δ VVS		NB			0.6	0.058
Δ LDL-C	x Δ Lp(a)		NB	0.7	0.02		NB
	x Δ % HDL-C		NB			-0.7	0.04
Δ Apo A	x Δ % HDL-C		NB			-0.7	0.03
Δ Apo B	x Δ ItO		NB	-0.7	0.03		NB
	x Δ Lp(a)		NB			0.7	0.03
Δ ItO	x Δ GtO		NB	0.7	0.02		NB
Δ GtO	x Δ PAI-1		NB			-0.7	0.04
Δ PAI-1	x Δ IS		NB	0.7	0.03		NB

Vir afkortings: vergelyk die gegewe lys

NB = nie betekenisvol

r = Pearson korrelasiekoëffisiënte

Δ = verandering in parameter

Tabel 4-22 Regressie-analise van Groep 1 gedurende Fase 3

FASE 3				
Groep 1				
Afhanklike parameters	Onafhanklike parameters	R-kwadraat	p-waarde	Beta-waarde
LG	x HO	0.7	0.008	0.8
LGI	x HO	0.4	0.01	0.6
SS	x LG	0.4	0.006	0.6
SP	x TC	0.3	0.02	0.6
AO	x LG	0.3	0.02	0.5
HO	x LG	0.3	0.04	0.5
	x LGI	0.4	0.01	0.6
FIB	x HDL-C	0.5	0.002	0.7
	x Apo A	0.3	0.04	0.5
	x Lp(a)	0.3	0.03	0.5
	x %HDL-C	0.4	0.004	0.7
TC	x SP	0.3	0.02	0.6
	x HDL-C	0.8	0.000005	0.9
	x LDL-C	0.4	0.006	0.6
	x Apo A	0.6	0.0003	0.8
	x Lp(a)	0.2	0.05	0.5
ALB:FIB	x GtO	0.5	0.002	-0.7
	x ItO	0.5	0.002	-0.7
	x IS	1.0	0.0000001	1
TG	x VV	0.4	0.006	0.6
	x LDL-C	0.4	0.005	0.7
HDL-C	x MH	0.3	0.03	0.5
	x FIB	0.5	0.002	0.7
	x TC	0.8	0.000005	0.9
	x Apo A	0.7	0.0004	0.8
	x %HDL-C	0.5	0.003	0.7
LDL-C	x TC	0.4	0.006	0.6
	x TG	0.4	0.005	0.7
	x Apo B	0.3	0.03	0.5
	x Lp(a)	0.3	0.02	0.6
	x % HDL-C	0.3	0.04	-0.5
Apo A	x MH	0.3	0.04	0.5
	x FIB	0.3	0.04	0.5
	x HDL-C	0.6	0.0003	0.8
Apo B	x LDL-C	0.3	0.03	0.5
	x Lp(a)	0.3	0.01	0.6
	x % HDL-C	0.2	0.04	-0.5
Lp(a)	x FIB	0.3	0.03	0.5
	x TC	0.2	0.05	0.5
	x LDL-C	0.3	0.02	0.6
	x Apo B	0.3	0.01	0.6
% HDL-C	x FIB	0.4	0.004	0.7
	x HDL-C	0.5	0.003	0.7
	x LDL-C	0.3	0.04	-0.5
	x Apo B	0.2	0.04	-0.5
GtO	x ALB:FIB	0.5	0.002	-0.7
	x ItO	0.6	0.0005	-0.8
ItO	x LGI	0.4	0.008	0.6
	x HO	0.3	0.03	0.54
	x ALB:FIB	0.5	0.002	-0.7
	x GtO	0.6	0.0005	0.8
IS	x ALB:FIB	1.0	0.0000001	1.0
ALB	x LG	0.2	0.05	-0.5
	x SS	0.3	0.04	-0.5

Vir afkortings: vergelyk die gegewe lys

Tabel 4-23 Regressie-analise van Groep 2 gedurende Fase 3

FASE 3				
Groep 2				
Afhanklike parameters	Onafhanklike parameters	R-kwadraat	p-waarde	Beta-waarde
LG	x AO	0.4	0.04	0.7
	x HO	0.5	0.03	0.7
	x ALB	0.6	0.007	-0.8
LGI	x AO	0.5	0.03	0.7
	x HO	0.4	0.04	0.7
NV	x VV	0.6	0.01	0.8
VV	x NV	0.6	0.01	0.8
SS	x TG	0.5	0.03	-0.7
	x LDL-C	0.6	0.009	-0.8
	x % HDL-C	0.5	0.02	0.7
AO	x GtO	0.5	0.03	-0.7
	x LG	0.4	0.04	0.7
	x LGI	0.5	0.03	0.7
HO	x Apo A	0.4	0.05	0.6
	x LG	0.5	0.03	0.7
FIB	x LGI	0.4	0.04	0.7
	x RL	0.5	0.02	-0.7
TC	x ALB	0.5	0.02	0.7
	x SP	0.7	0.003	0.8
	x TG	0.4	0.05	0.6
ALB:FIB	x HDL-C	0.7	0.003	0.8
	x LDL-C	0.6	0.01	0.8
	x Apo A	0.6	0.009	0.8
	x GtO	0.6	0.01	-0.8
	x ItO	0.6	0.009	-0.8
TG	x IS	1.0	0.0000001	1.0
	x NV	0.5	0.03	0.7
	x VV	0.6	0.008	0.8
	x SS	0.5	0.03	-0.7
	x TC	0.4	0.04	0.6
HDL-C	x LDL-C	0.6	0.01	0.8
	x SP	0.6	0.01	0.8
	x TC	0.7	0.003	0.8
LDL-C	x Apo A	0.8	0.0005	0.9
	x VV	0.4	0.04	0.7
	x SS	0.6	0.04	-0.8
	x TC	0.6	0.01	0.8
Apo A	x TG	0.6	0.01	0.8
	x % HDL-C	0.4	0.04	-0.7
	x AO	0.4	0.05	0.6
	x TC	0.6	0.009	0.8
	x SP	0.4	0.05	0.6
Apo B	x HDL-C	0.8	0.0005	0.9
	x ItO	0.4	0.05	0.6
	x Lp(a)	0.7	0.003	0.8
Lp(a)	x GtO	0.5	0.003	0.8
	x Apo B	0.7	0.03	0.7
	x LGI	0.4	0.04	0.7
% HDL-C	x SS	0.5	0.02	0.7
	x LDL-C	0.4	0.04	-0.7
	x GtO	0.5	0.03	-0.7
GtO	x ALB:FIB	0.6	0.01	-0.8
	x Apo B	0.5	0.03	0.7
	x ALB:FIB	0.6	0.05	0.6
ItO	x Apo A	0.4	0.05	0.6
	x ALB:FIB	1.0	0.0000001	1.0
ALB	x LG	0.6	0.007	-0.8
	x LGI	0.4	0.05	-0.6
	x FIB	0.5	0.02	0.7

Vir afkortings: vergelyk die gegewe lys

Tabel 4-24 Regressie-analise van Groep 1 en 2 gedurende Fase 4

FASE 4									
Groep 1					Groep 2				
Afhanklike parameters	Onafhanklike parameters	R-kwadraat	p-waarde	Beta-waarde	Afhanklike parameters	Onafhanklike parameters	R-kwadraat	p-waarde	Beta-waarde
LG	x AO	0.8	0.005	0.9	LG	x HO	0.6	0.01	0.8
	x HO	0.5	0.05	0.7	LGI	x HO	0.5	0.03	0.7
RL	x HO	0.6	0.03	0.8	NV	x LDL-C	0.5	0.04	-0.7
LGI	x VV	0.5	0.04	0.7	VV	x LDL-C	0.8	0.002	-0.9
VV	x LGI	0.5	0.04	0.7		x Lp(a)	0.5	0.03	-0.7
	x ALB:FIB	0.6	0.03	-0.8		x % HDL-C	0.7	0.007	0.8
SU	x FIB	0.5	0.04	0.7	SU	x MH	0.6	0.01	0.8
	x HDL-C	0.6	0.03	0.8		x HDL-C	0.5	0.03	0.7
						x Apo A	0.6	0.02	0.8
AO	x LG	0.8	0.005	0.9	AO	x HDL-C	0.7	0.007	0.8
HO	x LG	0.5	0.05	0.7	HO	x LG	0.6	0.01	0.8
	x RL	0.6	0.03	0.8		x LGI	0.5	0.03	0.7
FIB	x SU	0.5	0.04	0.7	MH	x SU	0.6	0.01	0.8
						x HDL	0.9	0.0003	0.9
TC	x Apo A	0.5	0.04	0.7	TC	x Apo A	0.5	0.03	0.7
ALB:FIB	x VV	0.6	0.03	-0.8		x HDL-C	0.5	0.04	0.7
						x LDL-C	0.7	0.004	0.9
						x Apo A	0.8	0.002	0.9
HDL-C	x SU	0.6	0.03	0.8		x Apo B	0.5	0.05	0.7
	x Apo A	0.9	0.001	0.9	HDL-C	x SU	0.5	0.03	0.7
						x AO	0.7	0.007	0.8
						x MH	0.9	0.0003	0.9
						x TC	0.5	0.04	0.7
						x Apo A	0.6	0.01	0.8
					LDL-C	x NV	0.5	0.04	-0.7
						x VV	0.8	0.002	-0.9
						x TC	0.7	0.004	0.9
						x Apo A	0.4	0.05	0.7
						x Apo B	0.5	0.03	0.7
						x % HDL-C	0.7	0.005	-0.8
Apo A	x TC	0.5	0.04	0.7	Apo A	x HDL-C	0.6	0.01	0.8
	x HDL-C	0.9	0.001	0.9		x LDL-C	0.4	0.05	0.7
	x % HDL-C	0.6	0.02	0.8		x VVS	0.5	0.04	0.7
					Apo B	x TC	0.5	0.05	0.7
						x LDL-C	0.5	0.03	0.7
						x VVS	0.6	0.02	0.7
					Lp(a)	x VV	0.5	0.03	-0.7
% HDL-C	x Apo A	0.6	0.02	0.8	% HDL-C	x VV	0.7	0.007	0.8
					VVS	x Apo A	0.5	0.04	0.7
						x Apo B	0.6	0.02	0.7

Vir afkortings: vergelyk die gegewe lys

HOOFSTUK 5

5. BESPREKING

5.1 INLEIDING

In hierdie hoofstuk sal daar gepoog word om die waargenome resultate aan die hand van resente literatuur te verklaar. Die belangrikste bevindings sal eers opgesom word.

In die evaluering van die suksesvolheid waarmee die prismaatmodel ontwikkel is, kan daar op die volgende gelet word:

- Die voer van die Westerse dieet, tesame met die lae aktiwiteitsvlak, het betekenisvolle toenames in die liggaamsgewig van beide groepe veroorsaak en vetsugtige prismaatmodelle is geskep soos deur antropometriese veranderlikes aangedui. In Groep 1 het 'n gemiddelde toename van 1.51 kg voorgekom en in Groep 2 het die liggaamsgewig met 2.67 kg vermeerder. Dit blyk dus dat Groep 2, wat bykans deurgaans effens swaarder as Groep 1 was, meer gewig opgetel het (Tabel 4-1). Dit is in ooreenstemming met die hoër energie-inname van Groep 2 (184.9 kJ/kg/dag in vergelyking met die 175.8 kJ/kg/dag van Groep 1).
- Die veranderinge in antropometriese metings soos die toename in die subskapulêre velvou en middel-heupverhouding dui op androïede vetsugtigheid.
- Die bogenoemde veranderinge het met 'n betekenisvolle verhoging in serum-TC-konsentrasies gepaard gegaan (BF-groep: vanaf 2.69 ± 0.32 tot 3.22 ± 0.50 mmol/L; KGM-groep: vanaf 2.73 ± 0.35 tot 3.25 ± 0.48 mmol/L). Dus, die skep van die beoogde vetsugtige, hipercholesterolemiese prismaatmodel was suksesvol.
- Die veranderinge in LDL-C en HDL-C in respons op die dieet, het verskil in die twee groepe wat op individuele variasie in respons tot dieselfde dieet dui, i.e. hipo- en hipervatbaarheid ten opsigte van cholesterol- en vetinhoud van die dieet.
- Veranderinge in ander risikofaktore vir KHS tydens die skep van die model soos TG, Lp(a), fibrinogeen, glukose en insulien was nie betekenisvol nie. Dus, sindroom X is nie geskep nie. Dit is waarskynlik toe te skryf aan die kort tydperk waarin die Westerse dieet gevoer is. Daar was egter 'n neiging in daardie rigting wat sekere veranderlikes betref.

Die gemiddelde persentasie veranderinge van die parameters van lipied- en glukosemetabolisme en hemostase tydens die ingrepe word in Tabel 5-1 opgesom.

Tabel 5-1 Opsomming van die gemiddelde persentasie veranderinge in parameters van lipied-, en glukosemetabolisme en hemostase (* p<0.05)

VERANDERLIKE	BESAFIBRAAT	KONJAK-GLUKOMANNAN
• TC	↓ 11 % *	↓ 18 % *
• LDL-C	↓ 13 %	↓ 7.3 %
• HDL-C	↓ 4 %	↓ 12 % *
• % HDL-C van TC	↑ 8 % *	↑ 8 %
• Apo B	↓ 3 %	↓ 14 %
• Apo A	↓ 12 % *	↓ 18 % *
• TG	↑ 40 % *	↔ (0%)
• Lp(a)	↓ 21 %	↓ 24 % *
• VVS	↑ 14 %	↓ 47 % *
• Fibrinogeen	↓ 5 %	↓ 5 %
• Albumien	↑ 10 %	↑ 4 %
• ALB:FIB	↑ 15 %	↑ 9 %
• PAI-1	↑ 100 %	↓ 36 % *
• Vastende insulien	↓ 10 %	↑ 21 %
• Vastende glukose	↓ 10 %	↔ (0%)
• Insuliesensitiwiteit	↑ 15 %	↓ 19 %
• Oppervlak onder glukosekromme	↑ 3 %	↑ 28 %
• Oppervlak onder insulienkromme	↓ 34 %	↓ 9 %
• Maksimum glukose-inkrement	↑ 4 %	↑ 28 %
• Maksimum insulien-inkrement	↓ 34 %	↓ 9 %

Afkortings:

↔ - geen verandering

↑ - verhoog / toename

↓ - verlaag / afname

Die invloed van BF en KGM op die lewerlipiede en -vetsure was soos volg:

- Daar was 'n konstante neiging dat alle gemete lewerlipiede aan die einde van Fase 4 (LTC, LTG, LFC, LTPL, LCE) laer in die BF- as in die KGM-groep was (Tabel 4-14).

- **Lewertriglisiered versadigde vetsure:**
Palmitiensuur (C16:0) was dieselfde in die twee groepe;
Steariensuur (C18:0) was laer in die KGM-groep.
- Lewertriglisiered mono-onversadigde vetsure was dieselfde in albei groepe.
- **Poli-onversadigde vetsure:**
Lewertriglisiered aragidonsuur (C20:4) en totale lewerfosfolipied dokosaheksanoësuur (PC22:6) was aansienlik hoër in die BF-groep. Die ander vetsure het nie 'n merkwaardige verskil tussen die groepe getoon nie.
- **Korrelasies**

Die doel van die berekening van korrelasiekoëffisiënte was tweeledig. Eerstens dui dit aan watter veranderlikes saam met die ingrepe verander het, wat 'n moontlike verklaring van die meganisme van werking van die ingrepe bied. Tweedens dui dit aan watter KHS-risikofaktore in die bobbejaan geneig is om saam voor te kom of te klomp. Die korrelasies wat in die bespreking uitgelig gaan word, is slegs aanduidings van moontlike verbande. Geen definitiewe gevolgtrekkings kan gemaak word nie, aangesien die proefgroepe te klein was.

Die volgende serum- en plasmaveranderlikes het betekenisvol met mekaar gekorreleer:

- TC en LDL-C (soos verwag kon word);
- Lp(a) en LDL-C;
- ALB:FIB en vastende seruminsuliënvlakke;
- ALB:FIB en insuliënsensitiwiteit;
- VVS en velvoue;
- HDL-C en fibrinogeen en
- LDL-C en TG.

In die groep bobbejane wat besafibraat gevoer is, het die serum-VVS met lewer-TG, lewer-TC en lewer-CE gekorreleer en Lp(a) negatief met vrye lewercholesterol. In die groep wat konjak-glukomannan gevoer is, het PAI-1 met vrye lewercholesterol en lewer-TG gekorreleer.

5.2 KRITIESE EVALUERING VAN DIE SUKSES VAN DIE MODEL

Die eerste doelstelling van hierdie studie was om 'n bobbejaanmodel te ontwikkel wat geskik sou wees vir die ondersoek na effekte van cholesterolverlagende ingrepe op al die gemete risikofaktore vir KHS. Die voer van die Westerse dieet tydens Fase 3 het 'n toename in die liggaamsgewig van beide groepe veroorsaak: BF-groep 1.51 ± 0.12 kg; KGM-groep: 2.67 ± 0.63 kg (kyk Tabel 4-1). Venter (1989) vind 'n gemiddelde toename van 2.80 ± 0.48 kg in liggaamsgewig tydens die voer van 'n semi-Westerse dieet in jong groeiende bobbejane na 12 weke. Dit is noodsaaklik om uit te lig dat die bobbejane volwasse was met die aanvang van die studie en dat groei dus nie 'n invloed op die verkrygte resultate gehad het nie. Toenames in die velvoue en omtrekke in albei groepe is deurgaans tydens die voer van die Westerse dieet gevind (Tabel 4-2). Die subskapulêre velvou, wat volgens Donahue et al. (1987) 'n risikomerker vir KHS is omdat dit met androïede vetsugtigheid korreleer, het 'n betekenisvolle toename in albei groepe getoon. Betekenisvolle stygings in serum-TC is ook tydens die voer van die Westerse dieet (sonder medikament/KGM-supplement) in beide groepe waargeneem. 'n Vetsugtige, hipercholesterolemiese primaatmodel is dus geskep.

Verdere veranderinge in antropometriese veranderlikes wat van belang was, was die verskuiwing vanaf 'n ginoïede bou na androïede vetsugtigheid (MH in BF-groep verander van 0.79 ± 0.03 na 0.89 ± 0.06 en in KGM-groep vanaf 0.78 ± 0.06 na 0.89 ± 0.07). Hierdie verandering het waarskynlik bygedra tot die risikoprofiel van die primaatmodel aangesien androïede vetsug 'n risikofaktor vir KHS is (McNamara, 1994). Net voor die ingreep het die MH sterk met fibrinogeen en TC in Groep 1 gekorreleer (Tabel 4-3) en met Apo B en VVS in albei groepe saam. Hierdie bevindings is ook deur Björntorp (1988) en Després et al. (1986) gevind. 'n Sentrale vetverspreiding toon gewoonlik 'n verwantskap met simptome van sindroom X (Haffner et al., 1988). Hierdie simptome sluit insulienweerstand, hiperinsulinemie, glukose-onverdraagsaamheid, verhoogde VLDL-TG, verlaagde HDL-C en hipertensie (Kaplan, 1989; Bain & Dodson, 1991). In hierdie studie is 'n uitgesproke sindroom X egter nie geskep nie, waarskynlik as gevolg van die kort tydperk van agt weke wat die diere die Westerse dieet gevoer is. Daar was egter 'n neiging in daardie rigting soos wat die resultate met betrekking tot die vetsug (Tabelle 4-1 en 4-2), insulienkonsentrasies en insulien sensitiwiteit (Tabel 4-6) aandui. Uit die korrelasies soos gevind in Tabel 4-16, kan die klompings van 'n aantal risikofaktore waargeneem word, naamlik tussen:

- MH en Apo B, asook tussen MH en VVS;
- Fibrinogeen met Lp(a) en TC;
- TC met LDL-C en Lp(a);
- LDL-C met Apo B en Lp(a);
- ALB:FIB met insulien sensitiwiteit, asook die vastende glukose- en insulienkonsentrasies.

Serumtriglisieriedkonsentrasies het egter 'n dalende neiging vanaf die aanvang van die studie getoon.

Daar het 'n individuele variasie in respons tot die Westerse dieet voorgekom. Dit wil sê hipo- en hipervatbare proefdiere is onderskei. Hierdie variasie het waarskynlik (net soos in geval van mense) 'n genetiese oorsprong (Beynen et al., 1987). In sommige diere (Groep 1) was die TC meer in die LDL-fraksie verhoog, en in ander (Groep 2) weer in die HDL-fraksie. LDL-C is dié belangrikste aanwyser van die risiko vir KHS (DiBianco, 1992). LDL-C verhoog as die dieet (versadigde vetsure en cholesterol) LDL-reseptor-aktiwiteit afwaarts reguleer en die hoeveelheid cholesterol wat deur reseptor-onafhanklike weë opgeneem moet word, verhoog (Cobbe & Shephard, 1993).

5.3 EFFEKTE VAN BESAFIBRAAT

5.3.1 INLEIDING

Baie min data oor BF se effekte en metabolisme in diere is beskikbaar. Die studies wat wel op diere uitgevoer is, het meestal die rot as proefdiermodel gebruik (Kazumi et al., 1990; Lamb et al., 1993; Sánchez et al., 1993) en slegs 'n ondersoek deur Watanabe et al. (1989) het literatuur oor nie-menslike primate verskaf. In hierdie afdeling sal daar gepoog word om die effekte van BF in die bobbejaanmodel aan die hand van beskikbare literatuur te verklaar.

5.3.2 KRITIESE EVALUERING VAN DIE GEGEWE DOSIS

Fibrate is aanvanklik vir die behandeling van hipertriglisieridemie ontwikkel (Havel & Kane, 1982). Klofibrat was die eerste fibraat wat gebruik is en in dosisse van 1g twee maal per dag het dit TG effektief verlaag, maar soms HDL-C en LDL-C-vlakke verhoog (Havel & Kane, 1982). Die meganisme van werking was waarskynlik deur die verhoging van lipoproteïenlipase-aktiwiteit (Havel & Kane, 1992). Gemfibrozil, die fibraat wat daarna ontwikkel is, het in dosisse van 600 mg twee maal per dag die verwagte uitwerking op TG en HDL-C gehad en die apolipoproteïene gunstig beïnvloed (Resta & Capurso, 1991). Besafibrat, die nuutste fibraat op die mark, is 'n stadig-vrystellende medikament wat slegs een maal per dag ingeneem hoef te word (Bimmermann et al., 1992).

Die aanbevole dosis van die BF waarop hoeveelhede wat in die onderhawige studie gebruik is gebaseer is, is 400 mg/dag vir 'n persoon van ongeveer 70 kg, dit wil sê ± 5.7 mg/kg/dag. Die proefdiere, met 'n gemiddelde liggaamsgewig van 30 kg, behoort dus ongeveer 171 mg BF/dag in te neem. Die werklike inname was egter 4.2 mg/kg/dag (126 mg BF/dag), dus effens laer as die aanbevole dosis, maar waarskynlik groot genoeg om tog sekere effekte in hierdie eksperiment teweeg te bring.

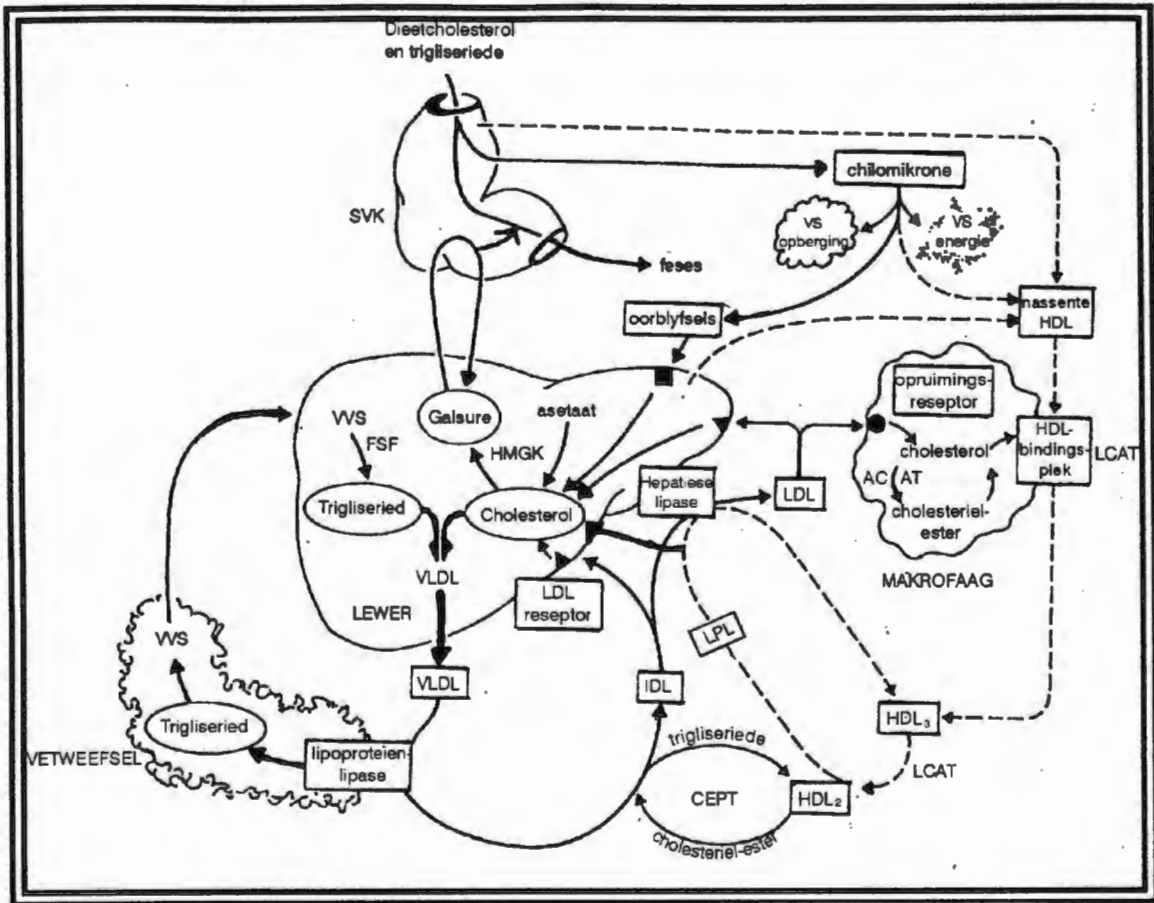
5.3.3 BESAFIBRAAT SE INVLOED OP RISIKOMERKERS VAN KHS

5.3.3.1 Inleiding

Die resultate word teen die agtergrond van resente kennis aangaande die lipoproteïenmetabolisme geïnterpreteer. In Figuur 5.1 word 'n skematiese uiteensetting daarvan, soos bekend in die mens, gegee. 'n Kort verduideliking daarvan soos wat dit deur Cobbe & Shephard (1993) opgesom is, volg.

Ná voedselinname word dieetcholesterol en TG in die vorm van chilomikrone in die SVK opgeneem en in die perifere bloedsisteem gesekreter, waar dit deur die ensiem lipoproteïenlipase (LPL) gehidroliseer word. LPL is op die endoteeloppervlakte van vet- en skeletspierweefsel geleë (Beynen et al., 1987). Die vetsure wat vanaf hierdie proses vrygestel word, word óf opgeberg óf as energiebron deur hierdie weefsels gebruik. Bykans 95% van die chilomikron-TG word so gehidroliseer en die oorblywende 5% word as deel van die chilomikronoorblyfsels vinnig en effektief deur die lewer opgeneem (Cobbe & Shephard, 1993).

In die vastende toestand verskuif die fokus van die lipoproteïenmetabolisme vanaf die SVK na die lewer. In die lewer word TG-ryke VLDL gesintetiseer wat na IDL deur LPL omgeskakel word. In gesonde mense word die grootste gedeelte van IDL na LDL omgeskakel. Laasgenoemde word deur ten minste twee weë gemetaboliseer. Die mees bekende van hierdie weë is via die LDL-reseptor. LDL vervoer cholesterol na weefsels op aanvraag. Wanneer die aanvraag hoog is, word die LDL-reseptore geaktiveer om die LDL-opname te versnel. Omgekeerd, sodra die intrasellulêre cholesterolpoel versadig is, vind afwaartse regulering van reseptore plaas, wat die sel teen skadelike cholesterolopeenhoping beskerm. Die oneffektiewe funksionering van hierdie reseptor lei gewoonlik tot verhoogde TC en die ontwikkeling van KHS en aterosklerotiesverwante toestande (Cobbe & Shephard, 1993). In geval van 'n defektiewe LDL-reseptormeganisme, berus die verwydering van cholesterol op minder bekende reseptor-onafhanklike meganismes wat nie so effektief is nie. Cholesterolesters hoop gevolglik in die opruimingselle van die monosiet-makrofaagsisteem op en lipiedneerlegging vind in die arteriële wande plaas (Cobbe & Shephard, 1993). Cholesterol kan nie *in vivo* afgebreek word nie maar moet intakt in die gal deur die lewer uitgeskei word. Cholesterolvervoer vanaf die perifere weefsels na die lewer is dus 'n voorvereiste vir cholesterolkatabolisme. Hierdie omgekeerde vervoerproses word waarskynlik deur HDL gemedieer. HDL het 'n beskermende funksie teen die ontwikkeling van KHS weens die aktiwiteit van die komponent Apo A-1. Hierdie proteïen, wat 70% van die totale HDL-partikel uitmaak, is 'n ko-faktor vir die plasmiesiem lesitien-cholesterolasieltransferase (LCAT). LCAT verester vrye cholesterol op die oppervlak van HDL, verhoog hidrofobisiteit en bespoedig die oordrag daarvan na die lipiedgevlude kern van die partikel. Die bindingsplekke op die HDL-oppervlak is dus weer beskikbaar om nog cholesterol te bind. Hierdie proses word gewoonlik ingekort deur die kapasiteit van HDL vir veresterde cholesterol. Die plasmaproteïen, cholesterielester-oordragproteïen (CETP), skakel veresterde cholesterol van HDL na VLDL om, wat cholesteroltoevoer na die lewer verder verhoog (Cobbe & Shephard, 1993).



Figuur 5-1 Lipoproteïensintese en -katabolisme
(verkry uit Cobbe & Shephard, 1993)

Afkortings:

FSF - fosfatidielsuurfosfatase	CETP - cholesterielester-oordragproteïen
LCAT - lesitiën:cholesterol asieltransferase	VVS - vrye vetsure
VS - vetsure	SVK - spysverteringskanaal
HMGK - 3-hidroksie-3-metielglutariel-ko-ensiem A-reduktase	
ACAT - asielko-ensiem A:cholesterolasiel-transferase	

5.3.3.2 Die effek van besafibraat op serumlipiede- en lipoproteïene

Volgens Marais (1991) verlaag BF TC-konsentrasies in mense gewoonlik met 'n gemiddeld van 15%. BF het die TC in die onderhawige studie betekenisvol met 11% verlaag (vanaf 3.22±0.5 na 2.86±0.3 mmol/L). Dit is waarskynlik toe te skryf aan die opwaartse regulering van LDL-reseptore (Ståhlberg, 1992). Fibrate inhibeer asielko-ensiem A:cholesterolasieltransferase (ACAT) in rotte (Catapano, 1992). Indien dit ook die geval in bobbejane is, kan dit tot die verlaging van TC bydra. Die inhibisie van ACAT verminder die vorming van cholesterolesters. Ander reseptore soos dié van HDL kan die cholesterol dan verwyder (Catapano, 1992). Cholesterolsintese word moontlik geïnhibeer soos wat die laer lewer-TC (LTC) wys (Tabel 4-14). Yoshiaki et al. (1988) het in vivo inhibisie van cholesterolsintese gevind.

Volgens Marais (1991) verlaag BF LDL-C-vlakte gewoonlik met sowat 10% in mense. Die verlaging in LDL-C (13%) in die bobbejane was nie betekenisvol nie en 'n afname van slegs 3% het in Apo B voorgekom (Tabel 4-3). Fenofibraat verhoog die LPL-aktiwiteit wat die afbraak van Apo B-bevattende

lipoproteïene (VLDL, IDL, LDL) versnel (Chapman, 1994). Die sellulêre degradering van LDL (deur reseptormeganismes) word versnel. Hierdie effek word waarskynlik deur die verandering van die LDL-partikel, eerder as die direkte regulering van die sellulêre LDL-reseptor, gemedieer (Chapman, 1994). 'n Afname in LDL-C met BF-behandeling kom egter nie altyd voor nie (Klosiewics-Latoszek & Szostak, 1991). 'n Toename in LDL-C kan voorkom as gevolg van VLDL-lipolise wat 'n omskakeling na LDL-C veroorsaak. Die onlangse studie van Sinzinger (1994) toon dat etofibraat LDL-reseptore opwaarts kan reguleer. 'n Verhoogde opname van LDL deur die lewer met etofibraatbehandeling is deur hierdie navorsers waargeneem. 'n Onlangse studie deur Franceshini et al. (1994) toon 'n afname in die CETP-aktiwiteit in tipe II hiperlipidemiese pasiënte met gemfibrozil-behandeling. Die kliniese betekenis daarvan word nie deur die outeurs verduidelik nie.

Tydens die voer van die Westerse dieet (sonder die medikament) het HDL-C met 19% in die BF-groep en Apo A met 35% toegeneem (Tabel 4-3). Dit lyk asof daar 'n stimulus was wat HDL-sekresie verhoog het, as daar na die toename in Apo A gekyk word. Diëte hoog in versadigde vetsure en dieetcholesterol, asook matige alkoholname verhoog dikwels HDL-C-vlakke (Feldman, 1994). Dit mag 'n aanduiding van 'n toename in die omset van cholesterol wees as gevolg van 'n verhoogde effluks daarvan uit die liggaamselle. Die verhoogde HDL-C-vlakke het ook 'n bydrae tot die hipercholesterolemiese toestand gelewer.

In mense kom 'n gemiddelde toename van ongeveer 15% in HDL-C-vlakke na BF-terapie voor. 'n Nie-betekenisvolle afname het gedurende BF-inname in die HDL-C van die bobbejane voorgekom (4%). HDL-C neem gewoonlik toe met BF-terapie (Catapano, 1992), waarskynlik as gevolg van 'n verhoogde VLDL-katabolisme. Verhoogde produksie van oppervlakfragmente van TG-ryke lipoproteïene gedurende lipolise veroorsaak 'n toename in HDL. Kazumi et al. (1990) het ook 'n toename in HDL-C met BF-terapie in rotte gevind. Dit wil egter voorkom asof VLDL-katabolisme nie in die bobbejane verhoog het nie, aangesien TG-vlakke gestyg het in plaas van gedaal het, soos verwag is. Die persentasie HDL-C van TC het in die BF-groep 'n betekenisvolle toename van 8.4% getoon.

Die veranderinge in Apo A (betekenisvolle afname van 1.62 ± 0.22 na 1.43 ± 0.18 mmol/L) en Apo B (nie-betekenisvolle afname vanaf 0.32 ± 0.05 na 0.31 ± 0.04 mmol/L) is in ooreenstemming met die veranderinge in HDL-C en LDL-C met BF-behandeling.

Die HDL:Apo A en LDL:Apo B toon die verhouding lipiede tot apoproteïene in die partikel. Veranderinge in dié verhoudings was klein (8% en 0,7% onderskeidelik, Tabel 4-3). BF het die cholesterollipiedinhoud van die LDL-partikel meer as die Apo B-inhoud laat daal. In geval van die HDL:Apo A, het die Apo A-gedeelte meer gedaal as die cholesterolgedeelte.

Fibrate se mees effektiewe uitwerking op die serumlipiede is die verlaging van TG (Haire, 1991) (gemiddelde afname van 30%) deur die stimulering van LPL en hepatiese lipase wat TG-ryke VLDL afbreek (Ståhlberg, 1992). Volgens Catapano (1994) kan die normalisering van lipoproteïene aan die werking van BF op TG-sintese en -katabolisme gekoppel word. In die onderhawige studie is egter 'n

betekenisvolle toename van 40% in TG-vlakke gemeet (Tabel 4-3). BF het dus 'n ongunstige effek op die lae basislyn TG gehad, maar tog die skadelike LDL-C verlaag. Ten spyte van die verhoging was TG-vlakke ná die ingreep egter steeds relatief laag, in vergelyking met die "normale" reikwydte van 0.40 - 0.86 mmol/L (Tabel 4-3).

'n Groot individuele variasie is in die Lp(a)-vlakke van die bobbejane, net soos in mense gevind. BF het Lp(a) (nie-betekenisvol) verlaag vanaf 158 ± 106 tot 125 ± 82 E/L (Tabel 4-3). Ståhlberg (1992) rapporteer dieselfde tendens in mense na slegs 6 weke. Volgens Bimmermann et al. (1991) het langtermynbehandeling (42 weke) met fibrate 'n betekenisvolle invloed op Lp(a), maar nie korttermynbehandeling nie. Die bevindings in die onderhawige studie is dus in ooreenstemming met dié in mense. Daar moet in ag geneem word dat die primate met die aanvang van die studie hoë Lp(a)-konsentrasies gehad het. Hierdie aanvanklike hoë konsentrasies kan moontlik aan stres tydens gevangenskap en aanhouding toegeskryf word en die geleidelike verlaging aan die verminderde spanning wat met die verloop van die studie voorgekom het.

BF het geen betekenisvolle effek op VVS gehad nie (Tabel 4-3). Dit is in ooreenstemming met die bevinding van Karhapaä et al. (1992) in mense. Catapano (1992) se studie toon egter 'n daling in vastende VVS-konsentrasies. Dit mag ook wees dat fibrate as "skyn"-vetsure funksioneer en daardeur die aktiwiteit van ensieme betrokke in die vetsuur-oksidasie induuseer, moontlik via interaksie met 'n spesifieke reseptor (Catapano, 1994).

5.3.3.3 Die effek van besafibraat op hemostatiese faktore

'n Betekenisvolle afname (Bo et al., 1991) of normalisering van fibrinogeenvlakke (Ståhlberg, 1992) word gewoonlik in mense en diere ná BF-terapie waargeneem. Dit mag moontlik as gevolg van die inhibisie van hepatiese sintese en/of verhoogde fibrinolitiese aktiwiteit wees (Bo et al., 1991). In die onderhawige studie het plasmafibrinogeen met slegs 5% afgeneem (Tabel 4-5), waarskynlik as gevolg van die kort behandelingstydperk van 8 weke. Albumienvlakke het egter toegeneem (vanaf 39.8 ± 4.0 tot 43.7 ± 5.2 g/L) en 'n verhoogde albumien-fibrinogeenverhouding (ALB:FIB) tot gevolg gehad (Tabel 4-4). Lae albumienvlakke kan die stolselstruktuur beïnvloed en trombolise verminder en daardeur die risiko vir trombose verhoog (Gandrille & Aiach, 1990). Die ALB:FIB is volgens Khodabandehlou & Le Devehat (1990) 'n merker of aanduider van rooibloedselaggregeerbaarheid en dus 'n rheologiese risiko vir trombusvorming. Westerse diëte is geneig om tot 'n verlaging in die ALB:FIB by te dra (Tabel 4-4). Hoe hoër die albumien, en hoe laer die fibrinogeen, hoe groter word die ALB:FIB en die risiko verminder. Alhoewel die veranderinge binne die groep nie betekenisvol was nie, het daar 'n toename van 15% in die ALB:FIB met BF-behandeling voorgekom en dui dit, saam met die verhoogde albumienkonsentrasies, op gunstige veranderinge deur BF.

Gemfibrozil-toediening (600 mg twee maal per dag) vir 30 dae het nie PAI-1-aktiwiteit in hipertrigliseredemiese pasiënte beïnvloed nie (Haire, 1991). 'n Onlangse studie deur Fuji et al. (1993)

toon die inhibering van PAI-1-sintese deur gemfibrozil in endoteelselle *in vitro*, met 'n gevolglike daling in PAI-1-konsentrasies. In die onderhawige studie het PAI-1-aktiwiteit verdubbel (nie-betekenisvol) na BF-inname (Tabel 4-5). Die effek van BF op fibrinolise en die lipiedmetabolisme is dus waarskynlik onafhanklik van mekaar, aangesien TC en LDL-C tog afgeneem het (Tabel 4-3). PAI-1-aktiwiteit korreleer meestal met TG (Haire, 1991), en alhoewel die korrelasie in die onderhawige studie nie betekenisvol was nie, mag dit moontlik die toename in PAI-1 verklaar. Dit is van belang om daarop te let dat die veranderinge in PAI-1 ten spyte van 'n betekenisvolle toename in insuliensensitiwiteit (verhoog 15%) plaasgevind het, aangesien TG-vlakke betekenisvol toegeneem het. Verhoogde PAI-1-vlakke word gewoonlik met 'n verlaagde insuliensensitiwiteit (of verhoogde insulienweerstand) in verband gebring (Juhan-Vague et al., 1989), en in die onderhawige studie het 'n toename in insuliensensitiwiteit met 'n verhoogde PAI-1-aktiwiteit gepaard gegaan. Dit blyk dus asof PAI-1-aktiwiteit in die bobbejaan onafhanklik van insulien en glukose beheer word.

5.3.3.4 Die effek van besafibraat op die glukosemetabolisme

Groot individuele variasies het in die glukose- en insulienvlakke (Tabelle 4-6 tot 4-11), oppervlakke onder die glukose- en insulienkrommes en -inkremente voorgekom (Tabel 4-12 en Tabel 4-13).

Vastende insulien- en glukosekonsentrasies is nie deur BF in die onderhawige studie verander nie (Tabel 4-6). Daar bestaan tans heelwat kontroversie in die literatuur oor die effek van BF op die glukosemetabolisme (Karhapaä et al., 1992). Sommige navorsers vind 'n verbetering in die vastende sowel as postprandiale glukosevlakke (Jones et al., 1990), terwyl Riccardi et al. (1989) nie 'n invloed op vastende glukose, GTT, insulien of insuliensensitiwiteit in hiperlipidemiese pasiënte met en sonder DM gevind het nie. BF het die insulienrespons in die bobbejane aansienlik verminder (vanaf 1051 ± 716 na 690 ± 713 pmol/L/min), maar het die glukoserespons bykans onveranderd gelaat (vanaf 11.5 ± 8.6 na 11.9 ± 9.0 mmol/L/min, Tabel 4-11). Die verbeterde insuliensensitiwiteit (toename van 15%) (Tabel 4-6), dui daarop dat 'n kleiner hoeveelheid insulien nodig was om die glukoserespons te handhaaf.

5.3.3.5 Die effek van besafibraat op lewerlipiede en -vetsure

Weens praktiese en etiese redes is die lewerlipiede slegs aan die einde van Fase 4 bepaal. Daar het 'n konstante neiging voorgekom dat alle gemete lewerlipiede laer in die BF-groep as in die KGM-groep was. Met die uitsondering van LTG, was hierdie verskille op 'n 10% peil betekenisvol (Tabel 4-14). Die lewercholesterolesters was wel betekenisvol op 'n 5% peil. Die LTG was laer in die BF-groep terwyl serum-TG toegeneem het. Dit mag wees dat BF die sintese en sekresie van TG-ryke VLDL-partikels verhoog het en dus 'n toename in die serumtriglisieriedvlakke teweeg gebring het. Hierdie verklaring is teenstrydig met dié van Kazumi et al. (1990), wat die VLDL-TG-sintese in die rot bestudeer het. Volgens hierdie navorsers stimuleer BF TG-verwydering vanuit die serum deur LPL-aktiwiteit te verhoog of moontlik VLDL-TG-sintese direk te verminder wat vir die laer LTG-vlakke verantwoordelik mag wees.

Aangesien VLDL 'n voorloper van LDL is en LDL-C afgeneem het met BF-behandeling, blyk dit asof 'n verhoogde hepatiese opruiming van VLDL-partikels, eerder as die omskakeling na LDL-C plaasgevind het.

Onlangse navorsing deur Lamb et al. (1993) toon dat inkubasie van lewerselle met gemfibrozil di-asielgliserol eerder in fosfatidielcholien omskakel as in tri-asielgliserole (TG) en moontlik op dié wyse LTG-vlakke verlaag.

Soogdierselle is in staat om die kettinglengte van vetsure deur verlenging en desaturasie-ensieme te verander. Die effek van verskillende dosisse fibrates op hierdie verskynsel is vantevore ondersoek. Dit blyk asof hepatiese vetsuurverlenging deur fibrates in rotte *in vitro*, afhange van die konsentrasie van die fibraat, geïnhibeer word (Sanchez et al., 1993). Dit is waarskynlik eerder die ensieme betrokke by kettingverlenging as die aktivering van vetsure, wat geïnhibeer word. Ongelukkig kon ensiem-aktiwiteit nie in die onderhawige studie bepaal word nie. Dit wil egter voorkom asof BF verlenging en desaturasie van vetsure veroorsaak het aangesien die LTPL produkvoorloper-verhouding hoër in die BF-groep as in die KGM-groep was. Die produkvoorloper-verhouding, soos bereken uit Tabel 4-14, word in Tabel 5-2 aangedui.

Tabel 5-2 Die berekende produkvoorloper-verhouding van LTPL in beide groepe

BF-GROEP	KGM-GROEP	BF-GROEP	KGM-GROEP
PC20:4	PC20:4	PC22:6	PC22:6
PC18:2	PC18:2	PC20:5	PC20:5
<u>14.6</u>	<u>13.8</u>	<u>5.8</u>	<u>4.7</u>
25.7	26.8	0.2	0.2
= 0.57	= 0.51	= 29.0	= 23.5

Hierdie resultate van die bobbejane is teenstrydig met dié wat in rotte gevind is (Sanchez et al., 1993).

In 'n ondersoek deur Watanabe et al. (1989) na die veiligheid van BF-behandeling, is hepatokarsinogenese na langtermynbehandeling in rotte en muise gevind. Verder is hepatomegalie na 13 weke van BF-terapie in ape gerapporteer. Die aktiwiteit van peroksisoom-geassosieerde ensieme in die lewer is egter nie beïnvloed nie. Hierdie navorsers stel ook voor dat 'n reseptor vir dié medikamente in die lewer bestaan, en dat ko-faktore of tweede boodskappers dalk 'n rol mag speel.

Ter opsomming kom dit na vore dat 'n **verlaagde lewerlipiedsintese** die mees waarskynlike meganisme van werking van besafibraat is.

5.4 EFFEKTE VAN KONJAK-GLUKOMANNAN

5.4.1 INLEIDING

Nie-styselpolisakkariede (NSP) beïnvloed risikofaktore vir Westerse siektetoestande gewoonlik op twee maniere:

- 'n vervangingseffek; as NSP-inname verhoog, verlaag die vetinname van dieet dikwels daarmee saam;
- 'n direkte effek deur middel van NSP se funksie in die spysverteringskanaal.

In die onderhawige studie is die vervangingseffek uitgeskakel omdat die KGM as supplement by die Westerse dieet gevoer is en die KGM-groep 'n hoër energie-inname as die BF-groep getoon het. Bowendien het die bobbejane in die KGM-groep tydens die ingreep in liggaamsgewig toegeneem. Die effek is dus nie verkry as gevolg van 'n verlaagde energie-inname nie, maar kan waarskynlik aan die direkte effekte van KGM in die spysverteringskanaal toegeskryf word.

5.4.2 KRITIESE EVALUERING VAN DIE GEGEWE DOSIS

Aanbevelings vir die inname van oplosbare nie-styselpolisakkariede is 6-10.5 g/dag (Anderson et al., 1990). Vir hipercholesterolemiese persone word 'n addisionele 5 g oplosbare vesel per dag aanbeveel (Anderson et al., 1990). In vergelyking met ander NSP, is daar betreklik min navorsing op KGM uitgevoer. KGM is al verskeie kere deur ons navorsingsgroep as dieetintervensie gebruik (Tabel 2-10) en dosisse het vanaf 4.2 g (Kruger, 1984; Vorster et al., 1988) tot 20 g/dag (Venter et al., 1990) gewissel. Venter (1989) se navorsing met KGM op bobbejane (*Papio ursinus*) het verskeie gunstige effekte op sommige risikomerkers vir KHS gehad. Daar is besluit om dieselfde dosis van 20 g KGM/dag te gebruik om die meganisme van werking van KGM op risikomerkers te probeer bepaal. Die hipotese van Vorster et al. (1988) dat oplosbare NSP-komponente moontlik plasmafibrinogeenvlakke mag beïnvloed deurdat dit VVS-vlakke verlaag en insulien sensitiwiteit verhoog, is getoets. Uit die resultate van die voedselinname is bereken dat 'n gemiddeld van 15.6 g KGM/bobbejaan daagliks ingeneem is, wat dus 'n hoë veselinname vir bobbejane met 'n gemiddelde gewig van 30 kg is.

5.4.3 KGM SE INVLOED OP RISIKOFAKTORE VIR KHS

5.4.3.1 Die effek van KGM op serumlipiede en lipoproteïene

Vorige studies deur ons navorsingsgroep het ook verlaagde TC-vlakke ná KGM-supplementering in mense (Vorster et al., 1985) en diere (Kruger, 1984; Venter et al., 1990) gevind. Die betekenisvolle

afname in TC (vanaf 3.25 ± 0.48 tot 2.67 ± 0.49 mmol/L) met KGM-supplementering was dus in die onderhawige studie te wagte.

Die verlaging kan toegeskryf word aan die afname in die LDL-C (7.3%, nie betekenisvol) en HDL-C (12%, betekenisvol) (Tabel 5-1). LDL-C het die verwagte korrelasie met TC getoon. Die meganisme waardeur TC en LDL-C verlaag is, is waarskynlik die resultaat van die adsorpsie van galsure en cholesterol deur KGM in die dunderm. Die inhibering van die entero-hepatiese sirkulasie en verhoogde uitskeiding van galsure, lei tot 'n toename in galsuursintese en dus 'n verhoogde hepatiese cholesterolkatabolisme (Story, 1981). KGM het waarskynlik die viskositeit van die SVK-inhoud verhoog en die diffusie-vermoë in die lumen verlaag. LDL-C-konsentrasie kon, soos in geval van psillium-supplementering in ape, deur 'n verhoogde LDL-katabolisme en/of afname in LDL-sintese verander gewees het (McCall et al., 1992). 'n Afname in LDL-sintese is volgens die ondersoek deur McCall et al. (1992) die mees waarskynlike meganisme waardeur TC deur NSP verlaag word. Alternatiewelik kan die bakteriële fermentasieprodukte (propionaat, butiraat en asetaat), hepatiese cholesterol sintese direk inhibeer. Propionaat inhibeer waarskynlik HMG-Ko-A-reduktase in die lewer (Anderson & Bridges, 1986) (kyk Figuur 5-1) en kan, as afbraakprodukt van KGM, 'n bydrae tot die effekte van KGM lewer. In 'n onlangse oorsig deur Topping (1994) word hierdie moontlike meganisme egter bevraagteken. 'n Sintetiese NSP, hidroksipropielmetielsellulose (HPMC) is in staat om plasma-LDL-C te verlaag sonder dat dit gefermenteer is (Topping, 1994).

Fernandez et al. (1994) toon aan dat pektien verkry uit turksvye plasma-LDL-C-konsentrasies verlaag in marmotte deur meganismes wat hepatiese cholesterolvlakke verminder het. Hierdie verlaging in hepatiese cholesterolvlakke verhoog apo B/E reseptor uitdrukking, verminder ACAT-aktiwiteit en beïnvloed op hierdie wyse plasma-cholesterolvlakke (Fernandez et al., 1994).

Schneeman & Richter (1993) se navorsing op rotte toon aan dat beide NSP en ouderdom van die diere die spysverteringskanaalhistologie beïnvloed, maar dat ouderdom 'n groter effek op plasma- en hepatiese lipiedkonsentrasies het. Ten spyte van suplementasie van die kontrole-dieet met koringsemels, psillium en hawersemels, het 'n toename deurgaans in die gemete parameters met toenemende ouderdom voorgekom (Schneeman & Richter, 1993).

Moontlike meganismes van die hypocholesterolemiese effekte van NSP is deur Anderson & Chen (1979) in die volgende klasse geklassifiseer:

- veranderde intestinale absorpsie, metabolisme en vrystelling van cholesterol;
- veranderde hepatiese metabolisme en vrystelling van cholesterol;
- veranderde perifere lipoproteïenmetabolisme.

Die afname van HDL-C en Apo A-konsentrasies in primate met 'n verbetering in dislipoproteïenemie as gevolg van KGM-supplementering is al deur verskeie navorsers bevind (Kruger, 1984; Vorster et al., 1988; Venter et al., 1994). Dit was dan ook die bevinding in die onderhawige studie. (HDL-C neem met 12% en Apo A met 18% af). Dieselfde neiging het voorgekom in 'n groep gesonde persone wat vir 14 dae 10 g hawersemels per dag ingeneem het. Serum HDL-C het met 4% afgeneem. Die navorsers bied geen verklaring vir hierdie verskynsel nie (Sundell & Rånby, 1993).

'n Baie belangrike waarneming was die hoër %HDL-C van TC ná KGM-inname (toename van 8.4%). Die beskermende HDL-fraksie het dus toegeneem ten spyte van 'n verlaging in HDL-C-konsentrasies.

Die TG-konsentrasies was onveranderd met KGM-supplementering (Tabel 4-3). Dit is bekend dat TG-konsentrasies oor die korttermyn toeneem met 'n verhoogde koolhidraatinname (Sundell et al., 1989). Kritchevsky et al. (1988) het slegs 'n geringe afname van 6% in TG na 34 weke met sellulose- en pektiënsupplementasie in ape gevind. Verskeie ander studies op mense toon ook min of geen verandering in TG-vlakke met KGM-inname nie (Venter et al., 1987; Vorster et al., 1987; Yoshida et al., 1991). Volgens Uusitupa et al. (1984) kan guar gom selfs 'n betekenisvolle toename in TG tot gevolg hê. Daar is egter heelparty aanduidings van 'n verlaging in serum-TG met 'n hoë komplekse koolhidraat, hoë NSP-dieetinname (opgesom deur Anderson et al., 1990). Venter et al. (1990) het 'n betekenisvolle afname in serum-TG van bobbejane (*Papio ursinus*) (n=12) met KGM-supplementasie (20 g/dag) gevind.

'n Betekenisvolle toename van 8% het in die HDL:Apo A voorgekom (Tabel 4-3). Uit die LDL:Apo B blyk dit asof KGM eerder die apoproteïen- as cholesterolgedeelte in die partikel laat daal het.

Aangesien 'n onlangse ondersoek deur die Voedingsnavorsingsgroep aan die PU vir CHO nie 'n verandering in Lp(a) met hoë NSP-diëte in mense gevind het nie (Kellerman, 1993), was die statisties betekenisvolle afname in Lp(a)-vlakke in die KGM-groep nie te wagte nie. Dit mag moontlik wees omdat die Apo B-partikel, wat die hoofkomponent van Lp(a) is, met KGM-inname verlaag is (afname van 14%). Geen ander data oor NSP se invloed op Lp(a) in primate was beskikbaar nie. 'n Vermindering in stres met verloop van die studie kon ook gedeeltelik vir die afname in Lp(a)-konsentrasies verantwoordelik wees. Lp(a) het in die onderhawige sowel as in ander studies (Kellerman, 1993) met LDL-C gekorreleer (Tabel 4-18).

Die meganisme verantwoordelik vir die betekenisvolle afname van die VVS-vlakke deur KGM-supplementering is nie duidelik nie. Venter (1989) se verklaring vir hierdie verskynsel, wat waarskynlik ook vir die onderhawige studie geld, is dat die verlaagde VVS-vlakke met die glikogeniese effek van propionaat, die fermentasieprodukt van NSP, verband mag hou.

5.4.3.2 KGM se effek op hemostatiese veranderlikes

Net soos in van geval BF, het KGM nié fibrinogeenvlakke betekenisvol verlaag nie (afname van 5%), maar tog 'n toename in die albumienvlakke veroorsaak (Tabel 4-4). Soos reeds in afdeling 5.3.3.3 verduidelik, mag die gevolglike toename in ALB:FIB tot 'n verlaagde risiko vir trombusvorming bydra (Gandrille & Aiach, 1990). Dit is egter belangrik om daarop te let dat die plasmafibrinogeen basislynwaardes reeds laag was voor die ingreepfase en dat dit besonder moeilik is om normale veranderlikes te verlaag. 'n Verlaging van die VVS word met dalings in plasmafibrinogeenvlakke geassosieer (Pickart & Thaler, 1980).

Verhoogde PAI-1-vlakke word met die risiko om KHS te ontwikkel geassosieer (Juhan-Vague et al., 1991). Studies wat die invloed van die dieet op PAI-1 ondersoek het, word in Tabel 2-7 opgesom. Onlangse navorsing deur Sundell & Rånby (1993) toon 'n betekenisvolle afname in PAI-1-aktiwiteit na twee weke se suplementasie met 10 g onoplosbare hawerseemels per dag in gesonde proefpersone. Navorsing deur Landin et al. (1992) het ook 'n afname in PAI-1-aktiwiteit ná 6 weke met 10 g suplementasie van die oplosbare NSP, geargomeer gevind. In die onderhawige studie het KGM PAI-1-vlakke betekenisvol vanaf 7.5 ± 3.9 tot 4.8 ± 3.1 E/mL verlaag (Tabel 4-5). Die fibrinolitiese potensiaal het dus waarskynlik verbeter, aangesien dit van onder meer die PAI-1-aktiwiteit afhang (Vague et al., 1986).

Die verwantskap tussen insulienweerstand en PAI-1 (Juhan-Vague et al., 1989) is ook reeds uitgelig (afdeling 2.1.3.6.6). Die verbetering wat in insulien en insulien sensitiwiteit in die onderhawige studie (Tabel 4-6), saam met die afname in PAI-1-aktiwiteit voorgekom het, toon dus 'n verlaagde risiko om KHS te ontwikkel.

5.4.3.3 Glukosemetabolisme

In die onderhawige studie is VVS-vlakke betekenisvol deur KGM verlaag (vanaf 150 ± 100 tot 80 ± 40 mg/L). Hierdie bevinding is ook deur Venter et al. (1990) in primate met KGM-supplementasie gevind. Hoë VVS-vlakke word met hepatiese (Strömblad & Björntorp, 1986) en perifere (Martin, 1985) insulienweerstand geassosieer. 'n Afname in VVS-vlakke gaan gewoonlik met 'n verbeterde insulien sensitiwiteit en afname in die oppervlak onder die GTT saam (Venter, 1989). In die onderhawige studie het KGM nié die vastende insulien en glukose (Tabel 4-6), óf glukose-oppervlak onder die GTT betekenisvol beïnvloed nie (Tabel 4-11). Die effense verlaging wat in die insulienrespons voorgekom het (vanaf 572 ± 460 tot 518 ± 561 pmol/L/min), het met 'n toename in die glukoserespons (vanaf 7.9 ± 4.7 tot 10.1 ± 9.8 mmol/L/min) gepaard gegaan.

Hierdie was 'n onverwagte verskynsel aangesien oplosbare NSP gewoonlik vastende bloedglukose (Landin et al., 1992) en insulien (Melga et al., 1992) verlaag, insulien sensitiwiteit verbeter (Landin et al., 1992), die oppervlak onder die insulienkromme tydens GTT verbeter (Venter et al., 1990; Ebihara et al., 1981) en die glukemiese inkremte verlaag (Venter et al., 1990; Melga et al., 1992). Die bovermelde

effekte is in studies op beide mense en diere gevind. In 'n studie deur Sundell & Rånby (1993) het egter 'n betekenisvolle toename in die glukosevlakke ná supplementasie met die onoplosbare NSP, hawersemels voorgekom. Net soos in Venter (1989) se studie het daar in die onderhawige studie ook groot individuele variasies in die insulienrespons voorgekom.

Volgens Greenberg & Holt (1986) kan 'n afname in insuliensekresie met toenemende ouderdom in diere waargeneem word. Dit mag dus wees dat die ouderdom van die volwasse bobbejane gebruik in die onderhawige studie, 'n rol gespeel het in die swak respons op KGM met betrekking tot glukosemetabolisme. Volgens Schneeman et al. (1983) kan hierdie effek verband hou met 'n afname in die aktiwiteit van die pankreatiese ensiem, amilase.

5.4.3.4 Lewerlipiede en -vetsure

Dit is reeds uitgelig dat die gemete lewerlipiede (totale fosfolipiede, trigliseriede en cholesterol) laer in die BF-groep as in die KGM-groep was (Tabel 4-14). Die versadigde vetsure in die lewertrigliseriede (C16:0; C18:0) was effens laer in die KGM-groep, terwyl die mono-onversadigde vetsure feitlik dieselfde in albei groepe was (Tabel 4-14).

Steariensuur (C18:0) en linoleïensuur (C18:2) in die lewertrigliseriede vorm saam sowat 50% van die totale versuursamestelling in die lewer. Lewertrigliseried aragidonsuur (C20:4) vorm ongeveer 13.8% van die totale vetsure in die KGM-groep en lewertrigliseried dokosaheksanoësuur (C22:6) ongeveer 4.7%.

Die veranderinge in die lewerlipiede dui na alle waarskynlikheid daarop dat BF en KGM se cholesterolverlagende effekte deur verskillende meganismes tot stand gebring is. Dit blyk asof die resultate verkry vanaf KGM eerder op 'n beter opruimingsstelsel as verlaagde lewerlipiedsintese dui. Dit is verder moontlik dat inhibering van die enterohepatiese sirkulasie tot 'n verhoogde galsuursintese kon gelei het en die afname in TC in die plasma veroorsaak het.

'n Studie deur Schneeman & Richter (1993) met verskillende NSP-supplemente in rotte toon dat die LTC-, LTG- en LCE-konsentrasies nie betekenisvol deur die supplemente beïnvloed is nie. Ouderdom het wel 'n betekenisvolle invloed op die LCE en LTG gehad.

5.4.3.5 Samevatting

Die skep van 'n vetsugtige, hipercholesterolemiese primate model was suksesvol soos wat dit uit antropometriele bepalings (liggaamsgewig, velvoue en die middel-heupverhouding) en lipoproteïenparameters gevind is.

Albei ingrepe het TC en LDL-C verlaag, maar die veranderinge is waarskynlik deur verskillende meganismes gemedieer. Alhoewel KGM 'n groter TC-verlagende effek gehad het, het BF die skadelike LDL-C méér laat daal. Anders as by die mens, het BF egter 'n ongunstige effek op serum-TG gehad.

Die betekenisvolle verlaging van Lp(a) in die KGM-groep was onverwags en behoort verder ondersoek te word. Die betekenisvolle afname in VVS-vlakke ná KGM-supplementering, kon moontlik glukosemetabolisme gunstig beïnvloed het, alhoewel glukose en insulienvlakke nie daarop dui nie.

Dit was egter duidelik dat BF die mees gunstige effek op insulien sensitiwiteit gehad het. Minder insulien is in die BF-groep benodig om 'n sekere konsentrasie glukose in die bloed te handhaaf. Beide ingrepe het voordelige effekte op die albumienvlakke gehad en daardeur die ALB:FIB, wat 'n risiko vir trombusvorming kan wees, verbeter. Die hemostatiese risikofaktor PAI-1, is met KGM-supplementasie betekenisvol verminder, sonder dat die totale energie-inname verminder is. Die lewerlipiede wat net aan die einde van Fase 4 bepaal is, is deurgaans laer in die BF-groep, terwyl die KGM-groep ten opsigte van sekere parameters laer serum en plasmawaardes getoon het. Al die effekte wat verkry is, was ten spyte van 'n volgehoue vermeerdering in liggaamsgewig. Hierdie veranderinge kon dus nie aan gewigsverlies toegeskryf word nie. Dit blyk asof die meganisme van werking van BF hoofsaaklik deur verlaagde lewerlipied sintese gemedieer is en dié van KGM deur 'n toename in galsuursintese en 'n verbetering in die hepatiese opruimingsisteem.

HOOFSTUK 6

6. GEVOLGTREKKINGS EN AANBEVELINGS

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

Bobbejane (*Papio ursinus*) kan in suksesvolle vetsugtige hipercholesterolemiese modelle deur middel van 'n Westerse dieet ontwikkel word. Vanweë die groot individuele variasies wat in die insulien- en glukoserespons voorgekom het, word die geskiktheid van die bobbejaan vir die bestudering van insulien sensitiwiteit met die metodes gebruik in hierdie studie egter bevestig. Sindroom X kon ook nie gedurende die voer van die Westerse dieet suksesvol geskep word nie, waarskynlik as gevolg van die kort tydperk van agt weke. Dit word aanbeveel dat die studietydperk na ± 20 weke verleng word, of die energiedigtheid van die dieet verhoog word.

In Tabel 6-1 word die effek op risikofaktore vir KHS wat betekenisvol verander het gedurende die twee ingrepe, aangedui. Hieruit is dit duidelik dat KGM-supplementering 'n gunstiger effek op risikofaktore as BF-terapie gehad het. Die aanbevelings deur navorsers dat dieetintervensie die eerste behandelingsmetode vir pasiënte met KHS of dieetgeïnduseerde hipercholesterolemie moet wees (DiBianco, 1992) word deur die resultate van hierdie studie bevestig. Supplementering met KGM het nie net alleen die verwagte verlaging in TC teweeg gebring nie, maar ook Lp(a)-, VVS-vlakke en PAI-1-aktiwiteit verlaag. Die verlaging in PAI-1-aktiwiteit is veral belangrik aangesien nog geen goedgekeurde medikament 'n afname in PAI-1-konsentrasies teweeg gebring het nie (Nilsson et al., 1990) en 'n verlaging in PAI-1-vlakke tot 'n afname in mortaliteit kan lei (Haber, 1990). Dieetaanbevelings behoort dus klem te lê op NSP-ryke of KGM-gesupplementeerde diëte. 'n Aanvaarbare, smaaklike metode waarop KGM in die daaglikse dieet ingesluit kan word byvoorbeeld in brood en ander gebak, is ook nog nie voorheen ondersoek nie. KGM is egter 'n baie duur supplement en die effek van ander goedkoper en meer bekombare oplosbare NSP behoort ondersoek te word.

Tabel 6-1 Effek van besafibraat en KGM op risikofaktore van KHS

RISIKOFAKTOR	BESAFIBRAAT	KONJAK- GLUKOMANNAN
• TC	↓	↓
• Lp(a)	-	↓
• VVS	-	↓
• TG	↑	↓
• PAI-1	-	↓

In die onderhawige studie is 15.6 g oplosbare NSP daaglik ingeneem. Dit is effens meer as die maksimum daaglikse hoeveelheid NSP (15.5 g) wat deur Anderson et al. (1990) vir hipercholesterolemiese persone aanbeveel word. Gunstige resultate is met die voorgeskrewe lae vet-, hoë oplosbare NSP-dieet (13.7 g/dag, bereken volgens NSP-samestellingstabelle van Englyst et al., 1988 en Englyst et al., 1989) in die Lipiedkliniek (Departement Voeding en Gesinsekologie, PU vir CHO) in hipercholesterolemiese persone verkry (Venter et al., 1994). Indien die gewenste resultate nie met 'n lae vet-, hoë oplosbare NSP-dieet in persone met KHS of die risiko om dit te ontwikkel verkry word nie, word aanbeveel dat die dieet met 'n oplosbare NSP-konsentraat soos KGM gesupplementeer word. Met dosisse van 4.5 g KGM/dag (Venter et al., 1987) is gunstige resultate in hiperlipidemiese persone verkry en tesame met die inname van die NSP in die voorgeskrewe dieet word aanbeveel dat 'n totale hoeveelheid oplosbare NSP van 15.5 g per dag ingeneem moet word deur KHS-(risiko-) pasiënte. Innames van oplosbare NSP kan geleidelik vermeerder word ooreenkomstig individuele verdraagsaamheid. Indien hierdie intervensies nie suksesvol is nie, behoort hipocholesterolemiese medikasie gebruik te word. Medikasie lewer volgens Gotto (1986) beter resultate indien dit met 'n komplementerende dieet gevolg word. Uit die onderhawige studie was dit duidelik dat die dieetingreep meer effektief as die medikament was.

Die betekenisvolle kontinue toenames in die antropometriese bepalinge, LGI en subskapulêre velvou, was die gevolg van die inname van die Westerse dieet en die lae aktiwiteitsvlak. Die moontlikheid dat ander liggaamsafmetings, byvoorbeeld trisept- en sub-umbilikus-velvoue, en bo-arm-, abdomen- en heupomtrekke, risikomerkers vir KHS mag wees, behoort ondersoek te word.

Besafibraat het slegs een risikofaktor, totale serumcholesterol, betekenisvol verlaag. Daar was wel 'n verbetering in verskeie ander risikofaktore (Tabel 5-1), maar BF se effekte sal waarskynlik eerder oor die langtermyn klinies bewys kan word. Die toename in TG-konsentrasies tydens die BF-ingreep was wel betekenisvol, maar hipertriglisideremie het steeds nie voorgekom nie. BF het 'n meer gunstige effek as KGM op die glukosemetabolisme gehad. Die meganisme van werking van besafibraat en invloed op die risikoprofiel behoort weer oor 'n langer periode (\pm 12-20 weke) ondersoek te word. Beide die kort- en langtermyn effek van BF op PAI-1-aktiwiteit behoort verder bestudeer te word, aangesien 'n skerp toename in PAI-1 na BF-terapie voorgekom het. Wat die meganisme van werking van BF in die lewer betref, kom dit voor asof die medikament lewerlipiedsintese in die bobbejane in die onderhawige studie geïnhibeer het. Om die invloed van BF in bobbejane te bestudeer blyk dit asof 'n groter dosis BF nodig is aangesien die inname daarvan nie altyd beheer kan word nie en die bitter smaak nie effektief verbloem kan word nie. Alternatiewelik kan daar van 'n ander toedieningsroete, byvoorbeeld intraveneuse tegnieke, gebruik gemaak word.

In Tabel 6-2 word aanbevole risikometings van omkeerbare faktore vir die identifisering van KHS tydens die bestudering van primaatmodelle voorgestel. Uit die resultate blyk dit dat BF en KGM nie 'n gunstige invloed op antropometriese veranderlikes gehad het nie, aangesien die LGI en subskapulêre velvou betekenisvol toegeneem het met die voer van die Westerse dieet gesupplementeer met KGM. Die subskapulêre velvou het ook betekenisvol toegeneem met BF-behandeling.

Tabel 6-2 Voorgestelde risikometings vir KHS in primate

• Serumlipied- en lipoproteïenprofiel	• Plasmafibrinogeen, PAI-1-aktiwiteit, faktor VII
• Vastende glukose- en glukosetoleransietoetse	• Vrye vetsure
• Vastende insulienvlakke en insuliensensitiwiteit	• Lewerlipiede,-vetsure en lewerensieme
• Liggaamsgewig, middel-heupverhouding, subskapulêre, triseps- en sub-umbilikus-velvoue, bo-arm-, abdomen- en heupomtrekke	

Die groot individuele variasies in die seruminsulienkonsentrasies van bobbejane wat in die onderhawige en ander studies gevind is (Venter, 1989), beteken nie noodwendig dat primate nie geskikte proefdiermodelle is nie, maar dui daarop dat insuliensensitiwiteit verkieslik met ander metodes soos dié van Ogunwole et al. (1987) bepaal moet word. Ogunwole et al. (1987) beveel 'n metode aan wat die persentasie insulienstimulasie van die mitochondriale ensiem piruvaatdehidrogenase as indeks van insulienrespons ná NSP-inname te gebruik. Insulien stimuleer die ontwikkeling van 'n tweede boodskapper, wat piruvaatdehidrogenase in vet- sowel as spierweefsel deur middel van 'n defosforileringsreaksie stimuleer. Volgens Ogunwole et al. (1990) kan hierdie metode met groot sukses in diere gebruik word.

Om die geskikte behandelingsmetode vir KHS-pasiënte te kies, is dit noodsaaklik om die risikoprofiel in totaliteit te bestudeer. Elke risikofaktor lewer 'n bydrae en tree sinergisties op ten opsigte van die ander.

Tydens die skryf van die verhandeling is 'n duidelike behoefte aan verwysingswaardes van serum- en plasma sowel as antropometriese veranderlikes in nie-menslike primate (bobbejane) geïdentifiseer. Die waardes wat in hierdie studie gevind is, behoort in die toekoms 'n waardevolle bydrae tot bestaande literatuur te lewer.

7. BYLAES

BYLAE A

Makro-en mikronutriëntsamesstelling van die Westerse tipe dieet wat gevoer is

Nutriënt		30 g sjokolade	80 g brosbekuitjies	280 g toebroodjie	80 g vrug (lemoen)	100 g hondeblokkies
Totale energie	(kJ)	678.9	1760.8	3849.8	157.6	1289
	(kKal)	162.3	420.8	937	37.6	306.9
Totale proteïene	(g)	2.79	5.04	26.94	0.72	21
Plantproteïen	(g)	0.36	4.80	26.9	0.72	21
Dierlike proteïen	(g)	2.43	0.24	0.04	-	-
Totale vet	(g)	9.63	21.76	40.1	0.08	5
Versadigde vetsure	(g)	5.6731	11.11	7.342	0.016	-
Poli-onversadigde vetsure	(g)	0.342	1.684	21	0.024	-
Mono-onversadigde vetsure	(g)	3.084	7.816	13.738	-	-
Cholesterol	(mg)	-	53.6	-	0.016	-
Totale koolhidrate	(g)	17.19	49.36	120.36	7.52	43.6
Suiker	(g)	15.48	16.64	25.8	-	-
Vesel	(g)	-	1.84	8.6	1.92	5
Kalsium	(mg)	81	75.2	132	32	0.96
Yster	(mg)	0.06	1.04	3.38	0.08	6.0
Magnesium	(mg)	7.8	10.4	123	8	0.5
Fosfaat	(mg)	69	62.4	339.2	11.2	0.8
Kalium	(mg)	105	80	613.8	144.8	0.6
Natrium	(mg)	33	190.4	1531.2	-	-
Sink	(mg)	0.27	0.328	3.004	0.056	0.6
Koper	(mg)	-	0.08	3.846	0.04	0.5
Mangaan	(mg)	-	0.328	1.536	0.024	0.5
Vitamiën A	(RE)	3.9	225.6	150	16.8	180
Tiamien	(mg)	0.024	0.112	0.356	0.072	0.2
Riboflaviën	(mg)	0.147	0.016	0.12	0.032	0.5
Niasien	(mg)	0.06	0.8	7.64	0.24	1.5
Vitamiën B6	(mg)	0.021	0.056	0.2952	0.048	0.2
Folaat	(µg)	3	5.6	91.2	24	-
Pantoteensuur	(mg)	0.177	0.08	0.988	0.2	1
Biotien	(µg)	0.6	0.8	2	0.8	0.01
Vitamiën C	(mg)	-	-	-	42.2	-
Vitamiën D	(µg)	-	0.168	1	-	-
Vitamiën E	(mg)	0.324	0.664	13.88	0.192	-

.6143

17
9.
2364
578
16
16
24
4.
12
8.
73
15.
5.
81
2.
75
208
377
940
7.24
2.3
0.9
92
0.2
0.0
4.
0.1
56
0.6
1.2
0.
8.

BYLAE BEvaluering van proefdiere se daaglikse voedselinnameDatum:

Bobbejaan- nommer	9:00 ½ Broodjie	11:00 Hondeblokkies	13:00 Vrug	14:00 ½ Broodjie	16:00 Broskoekies en sjokolade
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					

OPMERKINGS:

BYLAE C

Vergelyking tussen die werklike en gewenste inname van die verskillende groepe

NUTRIËNTE		AANBEVOLE INNAME	GROEP 1	GROEP 2
Totale energie	(kJ)	7736.1	5466	5878
	(kKal)	1864.6	1316.1	1378.9
Totale proteïene	(g)	56.5	35	37.8
Plantproteïen	(g)	53.8	32.6	35.5
Dierlike proteïen	(g)	2.7	2.3	2.3
% Energie: proteïen		12.2	10.9	10.9
Totale vet	(g)	76.6	53.8	58.2
Versadigde vetsure	(g)	24.1	20.3	21.0
Poli-onversadigde vetsure	(g)	15.8	14.8	17.0
Mono-onversadigde vetsure	(g)	24.6	18.7	20.2
% Energie: vet		37.1	37.4	37.5
Cholesterol	(mg)	53.6	53.6	53.6
Totale koolhidrate	(g)	238.0	166.1	179
% Energie: koolhidrate		51.2	51.7	51.7
Suiker	(g)	54.3	45.2	47.9
Vesel	(g)	12.4	11.5	12.4
Kalsium	(mg)	321.2	255.3	269.5
Yster	(mg)	10.6	6.3	6.6
Magnesium	(mg)	149.7	99.9	106.7
Fosfor	(mg)	482.6	337.4	373.8
Kalium	(mg)	944.6	685.3	751
Natrium	(mg)	1754.6	1147.6	1311.5
Sink	(mg)	4.3	2.7	3.0
Koper	(mg)	1.5	2.7	3.2
Mangaan	(mg)	2.4	1.6	1.8
Vitamien A	(RE)	576.3	426.8	442.8
Tiamien	(mg)	0.8	0.5	0.6
Riboflaviën	(mg)	0.8	0.5	0.6
Niasien	(mg)	10.2	7.1	7.4
Vitamien B6	(mg)	0.6	0.4	0.4
Folaat	(µg)	123.8	94	97.2
Pantoteensuur	(mg)	2.5	1.6	1.6
Biotien	(µg)	4.2	3.5	3.5
Vitamien C	(mg)	42.4	42.4	42.4
Vitamien D	(µg)	1.2	0.7	0.9
Vitamien E	(mg)	15.1	10.5	11.0

BYLAE D

Werklike vetsuuriname van Groep 1 en 2

Geen van die vetsure bepaal in die lewer kom in witbrood, stroop, brosbekuitjies en hondeblokkies voor nie

Vetsure	Groep 1					Groep 2				
	Totaal	12.2 g margarien	24.3 g grond-boontjie-botter	25 g sjokolade	80 g vrug (le-moen)	Totaal	14.4 g margarien	28.6 g grond-boontjie-botter	25 g sjokolade	80 g vrug (le-moen)
C16:0 Palmitiensuur	4.51	1.2	1.3	2.0	0.008	4.9	1.3	1.6	2.0	0.008
C16:1 Palmitoleïensuur	0.06	0.01	0.01	0.04	-	0.06	0.01	0.01	0.04	-
C18:0 Steariensuur	3.0	0.7	0.04	1.9	-	3.2	0.8	0.5	1.9	-
C18:1 Oleïensuur	12.02	5.0	4.5	2.5	0.02	14.12	5.9	5.7	2.5	0.02
C18:2 Linoleïensuur	8.52	4.2	4.3	0.2	-	10.1	4.9	5.0	0.2	-
C18:3 Linoleensuur	0.074	0.004	0.01	0.06	-	0.074	0.004	0.01	0.06	-

(Samestelling bereken uit Gouws & Langenhoven, 1986)

BYLAE E**Begroting (opsomming):**
(Januarie -1994)

Biochemiese parameters	R 1750
Narkose	R 3020
Salarisse	R 4200
Vervoerkoste	R 1000
Proefdiersentrum (Versorging)	R 55 030
Diverse	<u>R 1000</u>
Totaal	R 66 000

KONGRESSE

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

- NEL, C.J., VENTER, C.S., VORSTER, H.H., VELDMAN, F.J., JERLING, J.C., OOSTHUIZEN, W, SMUTS, C.M., VAN DER NEST, D.G. & VERMAAK, W.J.H. 1993. Die invloed van konjak-glukomannan op lipiedvlakke. (ADSA/Searle-seminaar, BIFSA, Johannesburg. Augustus 1993)
- NEL, C.J., VENTER, C.S., VORSTER, H.H., VELDMAN, F.J., JERLING, J.C., OOSTHUIZEN, W, SMUTS, C.M., VAN DER NEST, D.G. & VERMAAK, W.J.H. 1994. Konjac-glucomannan lowers plasminogen activator inhibitor-1 in the baboon model. (Interact Voedingskongres, Royal Hotel, Durban. Augustus 1994)

PUBLIKASIE

NEL, C.J., VENTER, C.S., VORSTER, H.H., VELDMAN, F.J., JERLING, J.C., OOSTHUIZEN, W, SMUTS, C.M., VAN DER NEST, D.G. & VERMAAK, W.J.H. 1994. Konjac-glucomannan lowers plasminogen activator inhibitor-1 in the baboon model. **The South African journal of food science and nutrition**, 6(Suppl. 3):16, Sep. (Abstract.)

8. BIBLIOGRAFIE *

- ALBRINK, M.H. & MEIGS, J.W. 1964. Interrelationship between skinfold thickness, serum lipids, and blood sugar in normal men. *American journal of clinical nutrition*, 15:255-261.
- ALESSI, M.C., JUHAN-VAGUE, I., KOOISTRA, T., DECLERCK, P.J. & COLLEN, D. 1988. Insulin stimulates the synthesis of plasminogen activator inhibitor 1 by the human hepatocellular cell line Hep G2. *Thrombosis and haemostasis*, 60:491-494.
- ALMÉR, L. & ÖHLIN, H. 1987. Elevated levels of the rapid inhibitor of plasminogen activator (tPA) in acute myocardial infarction. *Thrombosis research*, 47:335-339.
- ANDERSON, J.W. & BRIDGES, S.R. 1984. Short-chain fatty-acids fermentation products of plant fiber affect glucose metabolism of isolated rat hepatocytes. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 177:372-376.
- ANDERSON, J.W. & CHEN, W.L. 1979. Plant fiber. Carbohydrate and lipid metabolism. *American journal of clinical nutrition*, 32(2):346-363.
- ANDERSON, J.W., DEAKINS, D.A., FLOORE, T.L., SMITH, B.M & WHITIS, S.E. 1990. Dietary fibre and coronary heart disease. *Critical reviews in food science and nutrition*, 29(9):95-147.
- ANTONIADES, H.N. & WESTMORELAND, N. 1976. Metabolic influences in experimental thrombosis. *Annals of the New York Academy of Science*, 275:28-46.
- ARMSTRONG, M.L., HEISTAD, D.D., MARCUS, M.L., PIEGORS, D.J. & ABOUD, F.M. 1983. Hemodynamic sequelae of regression of experimental atherosclerosis. *Journal of clinical investigation*, 71:104-113.
- ASSMANN, G. 1987. Cholesterol transport by lipoproteins. International Symposium on Cholesterol and Cardiovascular Disease. Prevention and therapy. Milan, July 7-9.
- ASSMANN, G., VON ECKARDSTEIN, A. & FUNKE, H. 1994. The antiatherogenic effect of HDL - epidemiological and biochemical evidences. (In Multiple risk factors in cardiovascular disease: vascular and organ protection. Third International Symposium. Florence, Italy. 6-9 Jul. p.3.) (Abstract.)
- AUSTIN, M.A. 1991. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arteriosclerosis and thrombosis*, 11:2-14.
- AUWERX, J., BOUILLON, R., COLLEN, D. & GEBOERS, J. 1988. Tissue type plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor in diabetes mellitus. *Arteriosclerosis*, 8:68-72.
- BAIN, S.C. & DODSON, P.M. 1991. The chronic cardiovascular risk factor syndrome (Syndrome X): mechanisms and implications for atherogenesis. *Postgraduate medical journal*, 67:922-927.
- BALLEISEN, L., 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, *Thrombosis and haemostasis*, 54:475-479.
- BARD, J.M., PARRA, H.J., CAMARE, R., LUC, G., ZIEGLER, O., DACHET, C., BRUCKERT, E., DOUSTE-BLAZY, P., DROUIN, P., JACOTOT, B., DE GENNES, J.L., KELLER, U. & FRUCHART, J.C. 1992. A multicenter comparison of the effects of simvastatin and fenofibrate therapy in severe primary hypercholesterolemia, with particular emphasis on lipoproteins defined by their apolipoprotein composition. *Metabolism*, 41(5):498-503, May.

* Tegnieuse versorging: Handleiding vir nagraadse studie. 1993. 7e uitg. PU vir CHO : Potchefstroom. 89p.

Detail byvoorbeeld maand van uitgawe ens. is wanneer beskikbaar aangedui.

- BAYNE, K. 1991. Alternatives to continuous social housing. *Laboratory animal science*, 41(4):355-359.
- BERG, K. 1963. A new serum type system in man - the Lp system. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica*, 59(3):369-382.
- BERGE, R.K., ASIEDU, D., WILLUMSEN, N., RUSTAN, A. & FRØYLAND, L. 1994. Eicosapentaenoic acid, (EPA, 96% pure) and docosahexaenoic acid, (DHA, 92% pure): effects on plasma glycerides: cholesterol and fatty acid composition in relation to fatty acid oxidation. (In *Multiple risk factors in cardiovascular disease: vascular and organ protection. Third International Symposium. Florence, Italy. 6-9 Jul. p.10.*) (Abstract.)
- BERNS, M.A.M., DE VRIES, J.H.M. & KATAN, M.B. 1989. Increase in body fatness as a major determinant of changes in serum total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol in young men over a 10-year period. *American journal of epidemiology*, 130(6):1109-1122, Dec.
- BEYNEN, A.C., KATAN, M.B. & VAN ZUTPHEN, L.F. 1987. Hypo- and hyperresponders: individual differences in the response of serum cholesterol concentration to changes in diet. *Advances in lipid research*, 22:115-171.
- BHATTACHARYYA, A.K. & EGGEN, D.A. 1987. Relationships between dietary cholesterol, cholesterol absorption, cholesterol synthesis, and plasma cholesterol in rhesus monkeys. *Atherosclerosis*, 67:33-39.
- BIERMAN, E.L. & CHAIT, A. 1988. Nutrition and diet in relation to hyperlipidemia and atherosclerosis. (In Shils, M.E. & Young, V.R., eds. *Modern nutrition in health and disease*. Philadelphia: Lea & Febiger. p.1283-1297.)
- BIMMERMAN, A., BOERSCHMANN, C., SCHWARTZKOPFF, W., VON BAEYER, H. & SCHLEICHER, J. 1991. Effective therapeutic measures for reducing lipoprotein(a) in patients with dyslipidemia. Lipoprotein (a) reduction with sustained released bezafibrate. *Current therapeutic research*, 49(4):635-643, Apr.
- BJÖRNTORP, P. 1988. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta medica Scandinavica supplement*, 723:121-134.
- BLANGERO, J., MACCLUER J.W., KAMMERER, C.M., MOTT, G.E., DYER, T.D. & MCGILL, H.C. JR. 1990. Genetic analysis of apolipoprotein A-1 in two dietary environments. *American journal of human genetics*, 47(3):414-428, Sep.
- BLANKENHORN, D.H., NESSIM, S.A., JOHNSON, R.L., SAN MARCO, M.E. 1987. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *Journal of the American Medical Association*, 257(23):3233-3240, Jun. 19.
- 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(2):106-112.
- BODKIN, N.L., HANNAH, J.S., ORTMAYER, H.K. & HANSEN, B.C. 1993. Central obesity in rhesus monkeys: association with hyperinsulinemia, insulin resistance and hypertriglyceridemia? *International journal of obesity*, 17(1):53-61, Jan.
- BODKIN, N.L., METZGER, B.L. & HANSEN, B.C. 1989. Hepatic glucose production and insulin sensitivity preceding diabetes in monkeys. *American journal of physiology*, 256(5Pt.1):E676-E681, May.
- BØNAA, K.H., TOFT, I., GRIMSGAARD, S. & JENSSEN, T. 1994. Omega-3 fatty acids, effects on blood pressure and glucose metabolism in humans. (In *Multiple risk factors in cardiovascular disease: vascular and organ protection. Third International Symposium. Florence, Italy. 6-9 Jul. p.7.*) (Abstract.)

- BOSELLO, O., COMINACINI, L., ZOCCA, I., GARBIN, U., FERRARI, F. & DAVOLI, A. 1984. Effects of guar gum on plasma lipoproteins and apolipoproteins C-II and C-III in patients affected by familial combined hyperlipoproteinemia. *American journal of clinical nutrition*, 40:1165-1174.
- BOTHA, J.L., IRWIG, L.M., JOFFE, B.I., MENDELSON, D. & SEFTEL, H.C. 1981. Serum lipid, uric acid and glucose levels in urban Black males doing manual or clerical work. *South African medical journal*, 60(7):283-285, Aug. 15.
- BRAY, G.A. & GRAY, D.S. 1988. Obesity - part II - treatment. *The Western journal of medicine*, 149:555-571, Nov.
- BRENSIKE, J.F., LEVY, R.I., KELSEY, S.F., PASSAMANI, E.R., RICHARDSON, J.M., LOH, I.K., STONE, N.J., ALDRICH, R.F., BATTAGLINI, J.W. & MORIARTY, D.J. 1984. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI type II Coronary Intervention Study. *Circulation*, 69(2):313-324, Feb.
- BREWER, H.B., GREGG, R.E., HOEG, J.M. & FOJO, S.S. 1988. Apolipoproteins and lipoproteins in human plasma: an overview. *Clinical chemistry*, 34(8B):B4-B8.
- BROWN, M.S. & GOLDSTEIN, J.L. 1986. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 232:34-47.
- BROWN, M.S., KOVANEN, P.T. & GOLDSTEIN, J.L. 1981. Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors. *Science*, 212:628-635.
- BRUCKERT, E., ANKRI, A., GIRAL, P. & TURPIN, G. 1994. Relation between plasminogen activator inhibitor-1 and hepatic enzyme concentrations in hyperlipidemic patients. *Thrombosis and haemostasis*, 72:434-437.
- BRUCKERT, E., TRUFFERT, J. & DE GENNES, J.L. 1991. Comparaison de l'efficacite et de la tolerance de la simvastatine et du bezafibrate dans le traitement des hypercholesterolemies. *Annales de medicine interne*, 142(7):505-510. (Abstract.)
- BURKITT, D.P. 1973. Some diseases characteristic of modern Western civilization. *British medical journal*, 1(848):274-278, Feb. 3.
- BUSH, M.J. & VERLANGIERI, A.J. 1989. Clinical profile of a 4-year primate atherosclerosis model. *Artery*, 17(1):32-48.
- CADROY, Y. & HANSON, S.R. 1990. Effects of red blood cell concentration on hemostasis and thrombus formation in a primate model. *Blood*, 75(11):2185-2193, Jun. 1.
- CANADIAN COUNCIL ON ANIMAL CARE. 1984. Guide to the use of experimental animals, 1:83-89.
- CANNER, P.L., BERGE, K.G., WENGER, N.K., STAMLER, J., FRIEDMAN, L., PRINEAS, R.J. & FRIEDWALD, W. 1986. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefits with niacin. *Journal of the American College of Cardiology*, 8(6):1245-1255, Dec.
- CANO, M.J., DESCO, M. & GARCIA-BARRENO, P. 1990. Normal biochemistry values in baboons (*Papio c. cinocephalus*). *Comparative biochemistry and physiology*, 96B(4):647-649.
- CANT, J.G. 1992. Positional behavior and body size of arboreal primates: a theoretical framework for field studies and an illustration of its application. *American journal of physiology and anthropology*, 88(3):273-283, Jul. (Abstract.)
- CARLSON, L.A. & ROSENHAMER, G. 1988. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta medica Scandinavica*, 223(5):405-418.

CARO, J.F., DOHM, L.G., PORIES, W.J. & SINHA, M.K.. 1989. Cellular alterations in liver, skeletal muscle, and adipose tissue responsible for insulin resistance in obesity and type II diabetes. *Diabetes metabolism reviews*, 5(8):665-689, Dec.

CARRELL, R. & TRAVIS, J. 1985. α_1 -Antitrypsin and the serpins: variation and countervariation. *Trends in biochemical science*, 10:20-24.

CASTELLI, W. 1994. Interaction between risk factors and cardiovascular disease: USA experience. (In *Multiple risk factors in cardiovascular disease: vascular and organ protection. Third International Symposium. Florence, Italy. 6-9 Jul. p.3.*) (Abstract.)

CASTELLI, W.P. 1986. The triglyceride issue: a view from Framingham. *American Heart Association*, 112(2):432-438, Aug.

CATAPANO, A.L. 1994. Fibrates: pharmacology and mode of action. (In *Multiple risk factors in cardiovascular disease: vascular and organ protection. Third International Symposium. Florence, Italy. 6-9 Jul. p.3.*) (Abstract.)

CATOPANO, A.L. 1992. Mode of action of fibrates. *Pharmacological research*, 26(4):331-340.

CHAPMAN, M.J. 1986. Comparative analysis of mammalian plasma lipoproteins. *Methods in enzymology*, 128:70-143.

CHAPMAN, M.J. 1994. Normalisation of atherogenic lipoprotein profile by fenofibrate. (In *Multiple risk factors in cardiovascular disease: vascular and organ protection. Third International Symposium. Florence, Italy. 6-9 Jul. p.1.*) (Abstract.)

CHARM, S.E., PAZ, H. & KURLAND, G.S. 1979. Reduced plasma viscosity among joggers compared to non-joggers. *Biorheology*, 16:185-189.

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

CLAUSS, A. 1957. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur bestimmung des fibrinogens. *Acta haematology*, 17:237-246.

CLEVIDENCE, B.A., JUDD, J.T., SCHATZKIN, A., MUESING, R.A., CAMPBELL, W.S., BROWN, C.C. & TAYLOR, P.R. 1992. Plasma lipid and lipoprotein concentrations of men consuming a low-fat, high fiber diet. *American journal of clinical nutrition*, 55:689-694.

CLOUGH, G. 1982. Environmental effects on animals used in biomedical research. *Biological reviews*, 57:487-523.

COBBE, S.M. & SHEPHARD, J. 1993. Cholesterol reduction in the prevention of coronary heart disease: therapeutic rationale and guidelines. *British heart journal*, 69(Suppl. 1):S63-S69, Jan.

COLLEN, D. 1980. On the regulation and control of fibrinolysis. *Thrombosis and haemostasis*, 43:77-89.

COLLEN, D. & LIJNEN, H.R. 1990. The fibrinolytic enzyme system. (In Sawaya, R. ed. *Fibrinolysis and the central nervous system. Philadelphia : Hanley & Belfus. p.14-25.*)

COLUCCI, M., PARAMO, J.A. & COLLEN, D. 1985. Generation in plasma of a fast-acting inhibitor of plasminogen activator in response to endotoxin stimulation. *Journal of clinical investigation*, 75(3):818-824, Mar.

COMINACINI, L., GARBIN, U., DAVOLI, A., CAMPAGNOLA, M., DE SANTIS, A., PASINI, C., PASTORINO, A.M. & BOSELLO, O. 1993. High-density lipoprotein cholesterol concentrations and postheparin hepatic and lipoprotein lipases in obesity: relationships with plasma insulin levels. *Annals of nutrition and metabolism*, 37:175-184.

- CONNELLY, P.W. 1991. Apolipoproteins and risk of coronary heart disease. **Canadian Medical Association journal**, 144(10):1277, May 15.
- CONNOR, W.E. & CONNOR, S.L. 1986. Dietary cholesterol and fat and the prevention of coronary heart disease risks and benefits of nutritional change. (In Hallgren, B., Levin, O., Rossner, S., Vessby, B., eds. *Diet and prevention of coronary heart disease and cancer*. New York : Raven Press. p.113-148.)
- COOK, N.S. & UBBEN, D. 1990. Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. **Trends in pharmacological sciences**, 11:444-451.
- CREMER, P., NAGEL, D. & BOTTCHER, B. 1992. Fibrinogen: ein Koronarer Risikofaktor. **Diagnose & labor**, 42:28-35. (Abstract.)
- CRIQUI, M.H. 1994. Triglycerides and cardiovascular disease. (In *Multiple risk factors in cardiovascular disease: vascular and organ protection*. Third International Symposium. Florence, Italy. 6-9 Jul. p.3.) (Abstract.)
- CRUZ, J., CRUZERA, A.B., MARCONDES, M. & CRUZ, H.M. 1990. Tratamento de hipertensos essenciais, hipercolesterolemicos com ou sem hipertrigliceridemia, com dose baixa de bezafibrato (200mg/dia). **Revista do hospital das clinicas da faculdade de medicina da universidade de Sao Paulo**, 45(5):201-204, Sep-Oct. (Abstract.)
- CUMMINGS, J.H. & ENGLYST, H.N. 1987. Fermentation in the human large intestine and the available substrates. **American journal of clinical nutrition**, 45:1243-1255.
- CUTLER, R.G., DAVIS, B.J., INGRAM, D.K. & ROTH, G.S. 1992. Plasma concentrations of glucose, insulin, and percent glycosylated hemoglobin are unaltered by food restriction in rhesus and squirrel monkeys. **Journal of gerontology**, 47(1):B9-B12.
- DAAE, L.N.W., KIERULF, P., LANDAAS, S. & URDAL, P. 1993. **Scandinavian journal of clinical laboratory investigations**, 53(Suppl. 215):19-27.
- DAHLÉN, G.H., GUYTON, J.R., ATTAR, M., FARMER, J.A., KAUTZ, A.M. & GOTTO, A.M. 1986. Associations with levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. **Circulation**, 74(4):758-765, Oct.
- DAWSON, S. & HENNEY, A. 1992. The status of PAI-1 as a risk factor for arterial and thrombotic disease: a review. **Atherosclerosis**, 95:105-117.
- DE BOER, J.P., CREASY, A.A., CHANG, A., ROEM, D., BROUWER, M.C., EERENBERG, A.J.M., HACK, C.E. & TAYLOR, F.B. 1993. Activation patterns of coagulation and fibrinolysis in baboons following infusion with lethal or sublethal dose of *escherichia coli*. **Circulatory shock**, 39(1):59-67, Jan.
- DE FOUW, N.J., VAN HINSBERGH, V.W.M., DE JONG, Y.F., HAVERKATE, F. & BERTINA, R.M. 1987. The interaction of activated protein C and thrombin with the plasminogen activator inhibitor released from human endothelial cells. **Thrombosis and haemostasis**, 57:176-182.
- DE FRONZO, R.A. 1988. The triumvirate: β -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. **Diabetes**, 37:667-687.
- DE FRONZO, R.A. & FERRANNINI, E. 1991. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. **Diabetes care**, 14:173-194.
- DECLERCK, P.J., DE MOL, M. ALESSI, M.C., BAUDNER, S., PAQUES, E.P., PREISSNER, K.T., MÜLLER-BERGHHAUS, G. & COLLEN, D. 1988. Purification and characterization of a plasminogen activator inhibitor 1 binding protein from human plasma. Identification as a multimeric form of S protein (vitronectin). **The journal of biological chemistry**, 263(30):15454-15461, Oct. 23.

DENKE, M.A. & GRUNDY, S.M. 1994. Individual responses to a cholesterol-lowering diet in 50 men with moderate hypercholesterolemia. *Archives of internal medicine*, 154:317-325, Feb. 15.

DESPRÉS, J., MOORJANI, S., LUPIEN, P.J., TREMBLEY, A., NADEAU, A. & BOUCHARD, C. 1990. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis*, 10(4):497-511.

DIBIANCO, R. 1992. Focus on hyperlipidaemia. Rationale and practical guidelines for reducing the risk of coronary heart disease. *South African medical journal*, Suppl.:1-9, Feb. 15.

DIPPEL, K., ed. 1992. Fibrinogen. A cardiovascular risk factor. Germany : Boehringer Mannheim. 75p.

DI MINNO, G., CIRILLO, F., MADONNA, P., COPPOLA, A., PIEMONTINO, U., CERBONE, A.M., MARESCA, G. 1994. Long-lasting inhibition of ADP-induced platelet aggregation following cessation of the supplementation of n-3 fatty acids. (In Multiple risk factors in cardiovascular disease: vascular and organ protection. Third International Symposium. Florence, Italy. 6-9 Jul. p.6.) (Abstract.)

DOI, K., MATSUURA, M., KAWARA, A & BABA, S. 1979. Treatment of diabetes with glucomannan. *Lancet*, 1(8123):987-988, May 5.

DONAHUE, R.P., ABBOTT, R.D., BLOOM, E., REED, D.M. & YANO, K. 1987. Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet*, 1(8537):821-824, Apr. 11.

DONAHUE, R.P., ORCHARD, T.J., BECKER, D.J., KULLER, L.H. & DRASH, A.L.. 1988. Physical activity, insulin sensitivity, and the lipoprotein profile in young adults: the Beaver County study. *American journal of epidemiology*, 127(1):95-103.

DROSSOS, T., PANAGIOTOPOULIS, P., ANOUSIS, S., SOUYIOULTZOGLU, M., HADJILOUKA-MADAKA, A. & ARGYRIOU, S. 1994. The effect of gemfibrozil on the metabolism of lipids and carbohydrates of patients with hyperlipidaemia with a simultaneous study of the alteration in the glucose curve and the corresponding insulin secretion. (In Multiple risk factors in cardiovascular disease: vascular and organ protection. Third International Symposium. Florence, Italy. 6-9 Jul. p.54.) (Abstract.)

DUCIMETIERE, P., ESCHWEGE, E., PAPOZ, L., RICHARD, J.L., CLAUDE, J.R. & ROSSELIN, G.E. 1980. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia*, 19(3):205-210, Sep.

DUNBAR, R.I.M. 1990. Environmental determinants of intraspecific variation in body weight in baboons (*Papio sp.*). *Journal of zoology*, 220:157-169, Jan.

DUNCAN, K.H., BACON, J.A. & WEINSIER, R.L. 1983. The effects of high and low energy density diets on satiety, energy intake and eating time of obese and nonobese subjects. *American journal of nutrition*, 37:763-767.

DURRINGTON, P.N., ISHOLA, M., HUNT, L., ARROL, S. & BHATNAGAR, D. 1988. Apolipoproteins (a), A1, and B and parenteral history in men with early onset ischaemic heart disease. *Lancet*, 1(8594):1070-1073, May 14.

DUTHIE, G.G., WAHLE, K.W.J. & JAMES, W.P.T. 1989. Oxidants, anti-oxidants and cardiovascular disease. *Nutrition research reviews*, 2:51-62.

EBIHARA, K., MASUHARA, R. & KIRIYAMA, S. 1981. Effect of konjac-mannan, a water-soluble dietary fiber, on plasma glucose and insulin responses in young men undergoing glucose tolerance tests. *Nutrition reports international*, 23(4):577-583.

EGGEN, D.A., BHATTACHARYYA, A.K., STRONG, J.P., NEWMAN, W.P., GUZMAN, M.A. & RESTREPO, C. 1991. Use of serum lipid and apolipoprotein concentrations to predict extent of diet-induced atherosclerosis lesions in aortas and coronary arteries and to demonstrate regression of lesions in individual rhesus monkeys. *Arteriosclerosis and thrombosis*, 11:467-475.

- EHRlich, H.J., KEIJER, J., PREISSNER, K.T., GEBBINK, R.K. & PANNEKOEK, H. 1991. Functional interaction of plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and heparin. *Biochemistry*, 30:1021-1028.
- EISENBERG, S. 1966. Blood viscosity and fibrinogen concentration following cerebral infarction. *Circulation*, 33/34(Suppl. 2):10-14.
- EISENBERG, S. 1984. High density lipoprotein. *Journal of lipid research*, 25:1017.
- EMEIS, J.J. & KOOISTRA, T. 1986. Interleukin 1 and lipopolysaccharide induce an inhibitor of tissue-type plasminogen activator in vivo and in cultured endothelial cells. *Journal of experimental medicine*, 163:1260-1266.
- ENDO, A. 1988. Chemistry, biochemistry, and pharmacology of HMG-CoA reductase inhibitors. *Klinische Wochenschrift*, 66(10):421-427, May 16.
- ENGLYST, H.N., BINGHAM, S.A., RUNSWICK, S.A., COLLINSON, E. & CUMMINGS, J.H. 1988. Dietary fibre (non-starch polysaccharides) in fruit, vegetables and nuts. *Journal of human nutrition and dietetics*, 1:247-286.
- ENGLYST, H.N., BINGHAM, S.A., RUNSWICK, S.A., COLLINSON, E. & CUMMINGS, J.H. 1989. Dietary fibre (non-starch polysaccharides) in cereal products. *Journal of human nutrition and dietetics*, 2:253-271.
- ENGQUIST, A. & RICHARD, A. 1991. Diet as a possible determinant of cathemeral activity patterns in primates. *Folia primatology*, 57(3):169-172.
- ENIG, M.G. 1994. More on coronary heart disease: the dietary sense and nonsense. *New England journal of medicine*, 331(9):615. (Letter.)
- ERITSLAND, J. & ARNESEN, H. 1994. Experience with omega-3 fatty acids in coronary bypass operations results from the SHOT study in Oslo. (In Multiple risk factors in cardiovascular disease: vascular and organ protection. Third International Symposium. Florence, Italy. 6-9 Jul. p.7.) (Abstract.)
- ERNST, E. 1990. Plasma fibrinogen - an independent cardiovascular risk factor. *Journal of internal medicine*, 227:365-372.
- ERNST, E. 1994. Fibrinogen : its emerging role as a cardiovascular risk factor. *Angiology*, 45(2):87-93, Feb.
- 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(12):956-963, Jun. 15.
- ERNST, E., HAMMERSCHMIDT, D.E., BAGGE, U., MATRAI, A. & DORMANDY, J.A. 1987. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *Journal of the American Medical Association*, 257(17):2318-2324, May 1.
- ERNST, E., KRAUTH, U, RESCH, K.L., & PAULSEN H.F. 1990. Does blood rheology revert to normal after myocardial infarction? *British heart journal*, 64(4):248-250, Oct.
- ERNST, E., WEIHMAYR, T., SCHMID, M., BAUMANN, M. & MATRAI, A. 1986. Cardiovascular risk factors and hemorheology. Physical fitness, stress and obesity. *Atherosclerosis*, 59:263-269.
- ESMON, C.T. 1993. Cell mediated events that control blood coagulation and vascular injury. *Annual review of cell biology*, 9:1-26.
- ETINGIN, O.R., HAJJAR, D.P., HAJJAR, K.A., HARPEL, P.C. & NACHMAN, R.L. 1991. Lipoprotein (a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. *The journal of biological chemistry*, 266:2459-2465.

FAGGIOTTO, A. & ROSS, R. 1984. Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. II. Fatty streak conversion to fibrous plaque. *Arteriosclerosis*, 4:341-356, Jul-Aug. (Abstract.)

FELDMAN, E.B. 1994. Nutrition and diet in the management of hyperlipidemia and atherosclerosis. (In Shils, M.E., Olson, J.A. & Shike, M., eds. *Modern nutrition in health and disease*. 8th ed. Philadelphia : Lea & Febiger. p.1289-1316.)

FERNANDEZ, M.L., LIN, E.C.K., TREJO, A. & MCNAMARA, D.J. 1994. Prickly pear (*Opuntia* sp.) pectin alters hepatic cholesterol metabolism without affecting cholesterol absorption in guinea pigs fed a hypercholesterolemic diet. *Journal of nutrition*, 124:817-824.

FERRANNINI, E., BARRET, E.J., BEVILACQUA, S. & DEFRONZO, R.A. 1983. Effect of fatty acids on glucose production. *Journal of clinical investigation*, 72(5):1737-1747, Nov.

FIELDING, P.E., JACKSON, E.M. & FIELDING, C.J. 1989. Chronic dietary fat and cholesterol inhibit the normal postprandial stimulation of plasma cholesterol metabolism. *Journal of lipid research*, 30(8):1211-1217, Aug.

FINCHAM, J.E., FABER, M., WEIGHT, M.J., LABADARIOS, D., TALJAARD, J.J., STEYTLER, J.G., JACOBS, P. & KRITCHEVSKY, D. 1987a. Diets realistic for westernized people significantly effect lipoproteins, calcium, zinc, vitamins C, E, B₆ and haematology in vervet monkeys. *Atherosclerosis*, 66(3):191-203, Aug.

FINCHAM, J.E., GOUWS, E., WOODROOF, C.W., VAN WYK, M.J., KRUGER, M., SMUTS, C.M., VAN JAARSVELD, P.J., TALJAARD, J.J., SCHALL, R., STRAUSS, J.A. 1991. Atherosclerosis. Chronic effects of fish oil and a therapeutic diet in nonhuman primates. *Arteriosclerosis and thrombosis*, 11(3):719-732, May-Jun.

FINCHAM, J.E., WOODROOF, C.W., VAN WYK, M.J., CAPATOS, D., WEIGHT, M.J., KRITCHEVSKY, D & ROSSOUW, J.E. 1987b. Promotion and progression of atherosclerosis in vervet monkeys by diets realistic for westernized people. *Atherosclerosis*, 66(3):205-213, Aug.

FLACK, J.M. & SOWERS, J.R. 1991. Epidemiologic and clinical aspects of insulin resistance and hyperinsulinemia. *The American journal of medicine*, 91(Suppl. 1A):11S-20S, Jul.

FLIER, J.S. & UNDERHILL, L.H. 1992. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *New England journal of medicine*, 326:300-306.

FOLCH, J., LEES, M. & STANLEY, G.H.S. 1957. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *Journal biological chemistry*, 226:497-509.

FOLSOM, A.. 1992. Fibrinogen and cardiovascular risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. (In Ernst, E., Koenig, W. & Lowe, G.D.O., eds. *Fibrinogen: a "new" cardiovascular risk factor*. London : Blackwell. p.124-129.)

FOLTIN, R.W. 1991. An economic analysis of "demand" for foods in baboons. *Journal of the experimental analysis of behavior*, 56(3):445-454, Nov.

FONTBONNE, A.M. & ESCHWÉGE, E.M. 1991. Insulin and cardiovascular disease. Paris Prospective Study. *Diabetes care*, 14(6):461-469, Jun.

FOWKES, F.G.R., CONNOR, J.M., SMITH, F.B., WOOD, J., DONNAN, P.T. & LOWE, G.D. 1992. Fibrinogen genotype and risk for peripheral atherosclerosis. *Lancet*, 339(8795):693-696, Mar. 21.

FOX, J.C., MCGILL, H.C., CAREY, K.D. & GETZ, G.S. 1987. *In vivo* regulation of hepatic LDL receptor mRNA in the baboon. Differential effects of saturated and unsaturated fat. *The journal of biological chemistry*, 262(15):7014-7020, May 25.

FRANCESHINI, G., LOVATI, M.R., MANZONI, C., MICHELAGNOLI, S., PAZZUCONNI, F., GIANFRANCESHI, G., SIRTORI, C.R. & PILLIEGO, T. 1994. Gemfibrozil treatment in type II

- hyperlipoproteinemia. (In Multiple risk factors in cardiovascular disease: vascular and organ protection. Third International Symposium. Florence, Italy. 6-9 Jul. p.54) (Abstract.)
- FRICK, M.H., ELO, O., HAAPA, K., HEINONEN, O.P., HEINSALMI, P., HELO, P., HUTTUNEN, J.K., KAITANIEMI, P., KOSKINEN, P. & ANNINEN, V. 1987. Helsinki Heart Study. Primary-prevention trial gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: safety in treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *New England journal of medicine*, 317:1237-1245.
- FRIEDEWALD, W.T., LEVY, R.I. & FREDRICKSON, D.S. 1972. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*, 18:499-502.
- FUJI, S., LUCORE, C.L., HOPKINS, W.E., BILLADELLO, J.J. & SOBEL, B.E. 1989. Potential attenuation of fibrinolysis by growth factors released from platelets and their pharmacological implications. *The American journal of cardiology*, 63:1505-1511.
- FUJI, S., LUCORE, C.L., HOPKINS, W.E., BILLADELLO, J.J. & SOBEL, B.E. 1990. Induction of synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 by tissue-type plasminogen activator in human hepatic and endothelial cells. *Thrombosis and haemostasis*, 64:412-419.
- FUJI, S., SAWA, H. & SOBEL, B.E. 1993. Inhibition of endothelial cell expression of plasminogen activator inhibitor type-1 by gemfibrozil. *Thrombosis and haemostasis*, 70:642-647.
- GALLAHER, D.D., HASSEL, C.A., LEE, K. & GALLAHER, C.M. 1993. Viscosity and fermentability as attributes of dietary fiber responsible for the hypocholesterolemic effect in hamsters. *Journal of nutrition*, 123:244-252.
- GANDRILLE, S. & AIACH, M. 1990. Albumin concentration influences fibrinolytic activity in plasma and purified systems. *Fibrinolysis*, 4:225-232.
- GERICH, J.E. 1988. Role of insulin resistance in the pathogenesis of type 2 (non-insulin dependant) diabetes mellitus. *Baillier's clinical endocrinology and metabolism*, 2:307-326.
- GILES, A.R., NESHEIM, M.E., HERRING, S.W., HOOGENDOORN, H., STUMP, D.C. & HELDEBRANT, C.M. 1990. The fibrinolytic potential of the normal primate following the generation of thrombin in vivo. *Thrombosis and haemostasis*, 63:476-481.
- GLASSMAN, D.M. & COELHO, A.M. 1987. Principal components analysis of physical growth in savannah baboons. *American journal of physical anthropology*, 72:59-66.
- GOLDBERG, R., GILLOU, L. & PRAT, R. 1991. Structural features of the cell-wall polysaccharides of *asparagus officinalis* seeds. *Carbohydrate research*, 210:263-276.
- GONZALEZ, F.J., ARANEGA, A.E. & LINARES, A. 1991. Influence of fibric acid derivates on intermediate filament proteins in myocardiocyte cultures. *Life sciences*, 48(11):1091-1109.
- GORDON, J., PROBSTFIELD, J.L., GARRISON, R.J., NEATON, J.D., CASTELLI, W.P., KNOKE, J.D., JACOBS, D.R., BANGDIWALA, S. & TYROLE, H.A. 1989. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*, 79:8-15.
- GORDON, T., CASTELLI, W.P., HJORTLAND, M.C., KANNEL, W.B. & DAWBER, T.R. 1977. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham Study. *The American journal of medicine*, 62(5):707-714, May.
- GOTTO, A.M. 1986. Interactions of the major risk factors for coronary heart disease. *The American journal of medicine*, 80(Suppl. 2A):48-55.
- GOTTO, A.M. 1994. Lipid risk factors and the regression of atherosclerosis. (In Multiple risk factors in cardiovascular disease: vascular and organ protection. Third International Symposium. Florence, Italy. 6-9 Jul. p.2.) (Abstract.)

GOTTO, A.M., LAROSA, J.C., HUNNINGHEKE, D., GRUNDY, S.M., WILSON, P.W., CLARKSON, T.B., HAY, J.W. & GOODMAN, D.S. 1990. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. *Circulation*, 81(5):1721-1733.

GOUWS, E. & LANGENHOVEN, M.L. 1987. Fatty acid composition. First supplement to NRIND food composition tables. 2nd ed. Parow : Medical Research Council. 172p.

GRAHAM, H & ÅMAN, P. 1987. The pig as a model in dietary fibre digestion studies. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 22(Suppl. 129):55-61.

GRAY, D.S., SHARMA, R.C., CHIN, H.P., JIAO, Q. & KRAMSCH, D.M. 1991. Body fat and fat distribution by anthropometry and the response to high-fat cholesterol-containing diet in monkeys. *Atherosclerosis*, 88:93-95. (Letter.)

GRAY, D.S., SHARMA, R.C., CHIN, H.P., JIAO, Q. & KRAMSCH, D.M. 1993. Body fat and fat distribution by anthropometry and the response to high-fat cholesterol-containing diet in monkeys. *Experimental and molecular pathology*, 58(1):53-60, Feb.

GREEN, F. & HUMPHRIES, S. 1989. Control of plasma fibrinogen levels. *Clinics in haematology*, 2:945.

GREENBERG, R.E. & HOLT, P.R. 1986. Influence of aging upon pancreatic digestive enzymes. *Digestive diseases and science*, 31(9):970-977.

GREENE, J.M. & FELDMAN, E.B. 1991. Physician's guide to a lipid-lowering diet. *Journal of the American College of Nutrition*, 10(5):443-452, Oct.

GRIMAUDO, V., HAUERT, J., BACHMANN, F. & KRUIHOF, E.K.O. 1988. Diurnal variation of the fibrinolytic system. *Thrombosis and haemostasis*, 59:495-499.

GROVER, S.A. 1993. Modifying serum lipids to prevent coronary heart disease: do we have a consensus. *Cardiovascular drugs and therapy*, 7:761-765.

GRUBER, A., HARKER, L.A., HANSON, S.R., KELLY, A.B. & GRIFFIN, J.H. 1991. Antithrombotic effects of combining activated protein C and urokinase in non-human primates. *Circulation*, 84(6):2454-2462.

GRULICH-HENN, J. & MÜLLER-BERGHHAUS, G. 1989. The role of vascular endothelial cells in the regulation of fibrinolysis. *Zeitschrift für Kardiologie*, 78(Suppl. 6):25-29.

GRUNDY, S.M. 1989. Monounsaturated fatty acids and cholesterol metabolism: implications for dietary recommendations. *Journal of nutrition*, 119(4):529-533, Apr.

GRUNDY, S.M. 1991. How much does diet contribute to premature coronary heart disease? (In Stein, O., Eisenberg, S & Stein, Y., eds. *Atherosclerosis IX, Proceedings of the Ninth International Symposium on Atherosclerosis*. p.471-47.)

GRUNDY, S.M., MOK, H.Y., ZECH, L. & STEINBERG, D. 1979. Transport of very low density lipoprotein triglycerides in varying degrees of obesity and hypertriglyceridemia. *Journal of clinical investigation*, 13(6):1274-1333, Jun.

GULLACE, G., PIZZAGALLI, M., CICERI, M. & FLORIANI, I. 1994. Plasma levels of lipoprotein (a) and fibrinolysis parameters in normal subjects. (In *Multiple risk factors in cardiovascular disease: vascular and organ protection. Third International Symposium. Florence, Italy. 6-9 Jul.* p.41) (Abstract.)

GWYNNE, J.T. 1991. HDL and atherosclerosis: an update. *Clinical cardiology*, 14(2 Suppl.1):117-124.

HABER, E. 1990. Can plasminogen activators be improved? *Circulation*, 82(5):1874-1876.

- HAFFNER, S.M., STERN, M.P., HAZUDA, H.P., MITCHELL, B.D. & PATERSON, J.K. 1988. Increased insulin concentrations in nondiabetic offspring of diabetic parents. **New England journal of medicine**, 319:1297-1301.
- HAIRE, W.D. 1991. Gemfibrozil predictably lowers triglycerides but does not significantly change plasminogen activator inhibitor activity in hypertriglyceridemic patients with a history of thrombosis. **Thrombosis research**, 64:493-501.
- HAIJAR, K.A., GAVISH, D., BRESLOW, J.L. & NACHMAN, R.L. 1989. Lipoprotein (a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. **Nature**, 339(6222):303-305, May 25.
- HALVORSEN, S., SKJONBERG, O.H., BERG, K., RUYTER, R. & GODAL, H.C. 1992. Does Lp(a) lipoprotein inhibit the fibrinolytic system? **Thrombosis research**, 68:223-232.
- HAMSTEN, A., DE FAIRE, U., WALLDIUS, G., DAHLÉN, G., SZAMOSI, A., BLOMBÄCK, M., LANDOU, C. & WIMAN, B. 1987. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. **Lancet**, 2(8549):3-9, Jul. 4.
- HAMSTEN A., ISELUIS, L., DE FAIRE, U. & BLOMBÄCK, M. 1987. Genetic and cultural inheritance of plasma fibrinogen concentration. **Lancet**, 2(8566):988-991, Oct. 31.
- HANNAH, J. & HANSEN, B.C. 1990. Food intake and meal patterns in rhesus monkeys: significance of chronic hyperinsulinemia. **Physiology & behavior**, 48(4):519-522, Oct.
- HANNAH, J.S., VERDERY, R.B., BODKIN, N.L., HANSEN, B.C., LE, N. & HOWARD, B.V. 1991. Changes in lipoprotein concentrations during the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in obese rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). **Journal of clinical endocrinology and metabolism**, 72(5):1067-1072.
- HANSEN, B.C., JEN, K-L.C. & SCHWARTZ, J. 1988. Changes in insulin responses and binding in adipocytes from monkeys with obesity progressing to diabetes. **International journal of obesity**, 12(5):433-443.
- HARRIS, W.S., 1989. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. **Journal of lipid research**, 30(6):785-807, Jun.
- HARRIS, W.S., CONNOR, W.E., INKELES, S.B. & ILLINGWORTH, D.R. 1984. Dietary omega-3 fatty acids prevent carbohydrate-induced hypertriglyceridemia. **Metabolism**, 33(11):1016-1019, Nov.
- HAVEL, R.J. & KANE, J.P. 1982. Therapy of hyperlipidemic states. **Annual review of medicine**, 33:417-433.
- HAVERKATE, F. 1990. Epidemiology and fibrinolysis. **Fibrinolysis**, 4(Suppl. 2):49-50.
- HEATON, K.W. 1983. Dietary fibre in perspective. **Human nutrition: clinical nutrition**, 37C:151-170.
- HEGSTED, D.M. & AUSMAN, L.M. 1988. Diet, alcohol, and coronary heart disease. **Journal of nutrition**, 118(10):1184-1189, Oct.
- HEINRICH, J., DIRKES-KERSTING, A., SCHULTE, H. & ASSMANN, G. 1992. Effects of age, menopause and human growth hormone on variables of fibrinolysis. **Fibrinolysis**, 6(Suppl. 3):33-35.
- HEINRICH, J., SCHULTE, H., BALLEISEN, L., ASSMANN, G. & VAN DE LOO, J. 1991. Predictive value of haemostatic variables in the PROCAM-study. **Thrombosis and haemostasis**, 65:815.

- HENRY, R.J. & HENRY, M. 1974. *Clinical chemistry*. 2nd ed. New York : Harper. p.1440.
- HERIJGERS, P. & FLAMENG, W. 1991. Coronary artery thrombosis and thrombolysis in baboons: the effect of atenolol treatment on myocardial infarct size. *European earth journal*, 12(10):1084-1088, Oct.
- HJERMANN, I. 1992. The metabolic cardiovascular syndrome: syndrome X, Reavan's syndrome, insulin resistance syndrome, atherothrombogenic syndrome. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 20(Suppl. 8):S5-S10.
- HJERMANN, I., HOLME, I. & LEREN, P. 1986. Oslo Study Diet and Antismoking Trial. *American journal of medicine*, 80(2A):7-11, Feb. 14.
- HOLME, I. 1993. Relation of coronary heart disease incidence and total mortality to plasma cholesterol reduction in randomised trials: use of meta-analysis. *British heart journal*, 69(Suppl. 1):S42-S47.
- HOPMAN, W.P., HOUBEN, P.G., SPETH, P.A. & LAMERS, C.B. 1988. Glucomannan prevents postprandial hypoglycaemia in patients with previous gastric surgery. *Gut*, 29(7):930-934, Jul.
- HOU, Y.H., ZHANG, L.S., ZHOU, H.M., WANG, R.S. & ZHANG, Y.Z. 1990. Influences of refined konjac meal on the levels of tissue lipids and the absorption of four minerals in rats. *Biomedical and environmental sciences*, 3(3):306-314, Sep. (Abstract.)
- HOWARD, A.N., BLATON, V., VANDAMME, D., VAN LANDSCHOOT, N & PEETERS, H. 1972. Lipid changes in the plasma lipoproteins of baboons given an atherogenic diet. *Atherosclerosis*, 16:257-272.
- HUBERT, H.B., FEINLIEB, M., MCNAMARA, P.M. & CASTELLI, W.P. 1983. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease. A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 67(5):768-777, May.
- HUDSON, P. & MCCRAW, A. 1987. Lipid parameters of a non-human primate following administration of a high fat diet. *Mechanisms and models in toxicology*, 11:316-318.
- HUISVELD, I.A., LEENEN, R., VAN DE KOOY, K., HOSPERS, J.E.H., SEIDELL, J.C., DEURENBERG, P., KOPPESCHAAR, H.P.F., MOSTERD, W.L. & BOUMA, B.N. 1990. Body composition and weight reduction in relation to antigen and activity of plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in overweight individuals. *Fibrinolysis*, 4(Suppl. 2):84-85.
- HUMPHRIES, S.E., COOK, M., DUBOWITZ, M., STIRLING, Y. & MEADE, T.W. 1987. Role of genetic variation at the fibrinogen locus in determination of plasma fibrinogen concentrations. *Lancet*, 1(8548):1452-1455, Jun. 27.
- HUNT, B.J. 1990. The relation between abnormal hemostatic function and the progression of coronary disease. *Current opinion in cardiology*, 5:758.
- IP, J.H., FUSTER, V., BADIMON, L., BADIMON, J., TAUBMAN, M.B. & CHESEBRO, J.H. 1990. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth cell proliferation. *Journal of the American College of Cardiology*, 15(7):1667-1687.
- JENKINS, D.J.A., WOLEVER, T.M.S., LEEDS, A.R., GASSUL, M.A., HAISMAN, P., DILAWARI, J., GOFF, D.V., METZ, G.L. & ALBERTI, K.G.M.M. 1978. Dietary fibres, fibre analogues, and glucose tolerance: importance of viscosity. *British medical journal*, 1(6124):1392-1394.
- 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.
- JERN, C., ERIKSSON, E., TENGBORN, L. RISBERG, B., WADENVIK, H. & JERN, S. 1989. Changes of plasma coagulation and fibrinolysis in response to mental stress. *Thrombosis and haemostasis*, 62:767-771.

- JERN, C., ERIKSSON, E., TENGBORN, L. RISBERG, B., WADENVIK, H. & JERN, S. 1989. Changes of plasma coagulation and fibrinolysis in response to mental stress. **Thrombosis and haemostasis**, 62:767-771.
- JONES, I.R., SWAI, A., TAYLOR, R., MILLER, M., LAKER, M.F. & ALBERTI, K.G.M.M. 1990. Lowering of plasma glucose concentrations with bezafibrate in patients with moderately controlled NIDDM. **Diabetes care**, 13:855-863.
- JOOSSENS, J.V. 1988. Mechanisms of hypercholesterolemia and atherosclerosis. **Acta cardiologica supplementum**, 29:63-83. (Abstract.)
- JOOSTE, P.L., STEENKAMP, H.J., BENADÉ, A.J.S. & ROSSOUW, J.E. 1988. Prevalence of overweight and obesity and its relation to coronary heart disease in the CORIS study. **South African medical journal**, 74(3):101-104, Aug. 6.
- JUHAN-VAGUE, I., ALESSI, M.C., BADIÉ, C., VALADIER, J., AILLAUD, M.F. & ATLAN, C. 1987. Relationship between plasma insulin, triglyceride, body mass index and plasminogen activator inhibitor-1. **Diabete & metabolisme**, 13(3Pt.2):331-336, Jul.
- JUHAN-VAGUE, I., ALESSI, M.C. & VAGUE, P. 1991. Increased plasminogen activator inhibitor levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. **Diabetologia**, 34:457-462.
- JUHAN-VAGUE, I., MOERMAN, B., DE COCK, F., AILLAUD, M.F. & COLLEN, D. 1984. Plasma levels of a specific inhibitor of tissue-type plasminogen activator (and urokinase) in normal and pathological conditions. **Thrombosis research**, 33:523-530.
- JUHAN-VAGUE, I., ROUL, C., ALESSI, M.C., ARDISSONE, J.P., HEIM, M. & VAGUE, P. 1989. Increased plasminogen activator inhibitor activity in non insulin dependant diabetic patients - relationship with plasma insulin. **Thrombosis and haemostasis**, 61:370-373.
- JUHAN-VAGUE, L. & VAGUE, P. 1991. Hypofibrinolysis and insulin-resistance. **Diabete & metabolisme**, 17:96-100.
- KAHN, C.R. 1986. Insulin resistance: a common feature of diabetes mellitus. **New England journal of medicine**, 315:252-253.
- KANNEL, W.B. 1983. An overview of the risk factors for cardiovascular disease. (In Kaplan, N.M. & Stamler, J., eds. *Prevention of coronary heart disease. Practical management of the risk factors.* London : WB Saunders, p.1-20.)
- KANNEL, W.B., ANDERSON, K. & WILSON, P.W.F. 1992. White blood cell count and cardiovascular disease. Insights from the Framingham Study. **Journal of the American Medical Association**, 267(9):2318-2324, Mar. 4.
- KANNEL, W.B., CASTELLI, W.P., GORDON, T. & MCNAMARA, P.M. 1971. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. **Annals of internal medicine**, 74(1):1-12, Jan.
- KANNEL, W.B., D'AGOSTINO, R.B., WILSON, P.W.F., BELANGER, A.J. & GAGNON, D.R. 1990. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: The Framingham experience. **American heart journal**, 120(3):672-676, Sep.
- KANNEL, W.B., WOLF, P.A., CASTELLI, W.P. & D'AGOSTINO, R.B. 1987. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. **Journal of the American Medical Association**, 258(9):1183-1186, Sept. 4.
- KAPLAN, J.R., ADAMS, M.R., CLARKSON, T.B., MANUCK, S.B. & SHIVELY, C.A. 1991. Social behavior and gender in biomedical investigations using monkeys: studies in atherogenesis. **Laboratory animal science**, 41(4):334-343.

- KARGE, W.H. III, KOWALA, M.C., WEINER, E.J. & NICOLOSI, R.J. 1989a. Serum lipids, lipoproteins, hemodynamics, and hemostasis in doxazosin-treated monkeys. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 13(Suppl. 2):S25-S30.
- KARGE, W.H. III, WEINER, E.J., KOWALA, M.C., GRAHAM, R.M. & NICOLOSI, R.J. 1989b. Effects of prazosin on hemodynamics, hemostasis, and serum lipid and lipoprotein levels in normal and hypercholesterolemic monkeys. *American journal of medicine*, 86(1B):19-23, Jan.
- KARHAPAÄ, P., UUSITUPA, M., VOUTILAINEN, E. & LAASKO, M. 1992. Effects of bezafibrate on insulin sensitivity and glucose tolerance in subjects with combined hyperlipidemia. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 52(6):620-626.
- KATO, K. & MATSUDA, K. 1969. Studies on the chemical structure of konjac mannan. Isolation and characterization of oligosaccharides from the partial hydrolyzate of the mannan. *Agricultural and biological chemistry* 33:1446-1453.
- KAZUMI, T., YOSHINO, G., IWAI, M., MATSUBA, K., IWATANI, I., KASAMA, T., YOSHIDA, M. & BABA, S. 1990. Long-term effects of bezafibrate on in vivo VLDL-triglyceride production in the rat. *Diabetes research and clinical practice*, 9(2):163-168, May-Jun.
- KELLERMAN, J.A. 1993. Faktore wat variasies in lipoproteïen(a)-vlakke van hiperlipidemiese pasiënte beïnvloed. Potchefstroom : PU vir CHO. (Verhandeling - M.Sc.) 188 p.
- KEMNITZ, J.W., GOY, R.W., FLITSCH, T.J., LOHMILLER, J.J. & ROBINSON, J.A. 1989. Obesity in male and female rhesus monkeys: fat distribution, glucoregulation, and serum androgen levels. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 69(2):287-293, Aug.
- KEMNITZ, J.W., SLADKY, K.K., FLITSCH, T.J., POMERANTZ, S.M. & GOY, R.W. 1989. Androgenic influences on body size and composition of adult rhesus monkeys. *American journal of physiology*, 255(6Pt.1):E857-E864.
- KESÄNIEMI, Y.A. 1991. Mechanisms of low density lipoprotein lowering by hypolipidemic drugs. *Annals of medicine*, 23:195-198.
- KHODABANDEHLOU, T. & LE DEVEHAT, C. 1990. Role of albumin and fibrinogen on red cell aggregation-disaggregation in diabetes mellitus. *Clinical hemorheology*, 10:557-560.
- KISHIDA, N., OKISAMA, S. & KAMATA, T. 1978. Molecular weight and intrinsic viscosity of konjac gluco-mannan. *Agricultural and biological chemistry*, 42(9):1645-1650.
- KISSEBAH, A.H. & PEIRIS, A.N. 1989. Biology and regional body fat distribution: relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes metabolism reviews*, 5(2):83-109.
- KLOSIEWICZ-LATOSZEK, L. & SZOSTAK, W.B. 1990. Comparative studies on the influence of different fibrates on serum lipoproteins in endogenous hyperlipoproteinaemia. *European journal of clinical pharmacology*, 40:33-41.
- KLUFT, C., VERHEIJEN, J.H., JIE, A.F.H., RIJKEN, D.C., PRESTON, F.E., SUE-LING, H.M., JESPERSON, J. & AASEN, A.O. 1985. The post-operative fibrinolytic shutdown: a rapidly reverting acute phase pattern for the fast-acting inhibitor of tissue-type plasminogen activator after trauma. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 45:601-610.
- KNEEPKENS, C.M., FERNANDES, J. & VONK, R.J. 1988. Dumping syndrome in children. Diagnosis and effect of glucomannan on glucose tolerance and absorption. *Acta paediatrica Scandinavica*, 77(2):279-286, Mar.
- KNUDSEN B.S., HARPEL, P.C., NACHMAN, R.L. 1987. Plasminogen activator inhibitor is associated with the extracellular matrix of cultured bovine smooth cells. *Journal of clinical investigation*, 80:1082-1089.

- KOSTNER, G.M. & KREMLER, F. 1992. Lipoprotein (a). *Current opinion in lipidology*, 3:279-284.
- KOTZE, J.P. & KEMPF, P.G. 1973. Nutritional regimens and their effects on the lipid metabolism in the baboon (*Papio ursinus*). *South African journal of science*, 69:371-374.
- KRAUSS, R.M. 1987. Relationship of intermediate and low-density lipoprotein subspecies to risk of coronary artery disease. *American heart journal*, 113(2-2):578-582, Feb.
- KRITCHEVSKY, D. 1970. Cholesterol metabolism in the baboon. *Transactions of the New York Academy of Sciences*, 163:821-831.
- KRITCHEVSKY, D. 1987. Dietary fibre and lipid metabolism in animals. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 22(129):213-217.
- KRITCHEVSKY, D., DAVIDSON, L.M., GOODMAN, G.T., TEPPER, S.A. & MENDELSON, D. 1986. Influence of dietary fiber on lipids and aortic composition of vervet monkeys. *Lipids*, 21(5):338-341.
- KRITCHEVSKY, D., DAVIDSON, L.M., SCOTT, D.A., VAN DER WATT, J.J. & MENDELSON, D. 1988. Effects of dietary fiber in vervet monkeys fed "Western" diets. *Lipids*, 23(3):164-168.
- KRUGER, H.S. 1984. 'n Ondersoek na die hipocholesterolemiese effekte van konjak-glukomannan. *Potchefstroom : PU vir CHO. (Verhandeling - M.Sc.)* 139 p.
- KRUITHOF, E.K.O., NICOLASA, G. & BACHMANN, F. 1987. Plasminogen activator inhibitor 1: development of a radioimmunoassay and observations on its plasma concentration during venous occlusion and after platelet aggregation. *Blood*, 70:1645-1653.
- KRUITHOF, E.K.O., TRAN-THANG, C. & BACHMANN, F. 1986. Studies on the release of a plasminogen activator inhibitor by human platelets. *Thrombosis and haemostasis*, 55:201-205.
- KRUITHOF, E.K.O., TRAN-THANG, C., RANSJIN, A. & BACHMANN, F. 1984. Demonstration of a fast-acting inhibitor of plasminogen activators in human plasma. *Blood*, 64:907-913.
- KUSHI, L.H., LEW, R.A. STARE, F.J., ELLISON, C.R., EL LOZY, M., BOURKE, G., DALY, L., GRAHAM, I., HICKEY, N. & MULCAHY, R. 1985. Diet and 20-year mortality from coronary heart disease. *New England journal of medicine*, 312:811-818.
- KUSHWAHA, R.S., FOSTER, D.M., MURTHY, V.N., CAREY, K.D. & MCGILL, H.D. 1989. Metabolism of larger high density lipoproteins accumulating in some families of baboons fed a high cholesterol and high fat diet. *Journal of lipid research*, 30:1147-1159.
- KUSHWAHA, R.S., RAINWATER, D.L., WILLIAMS, M.C., GETZ, G.S. & MCGILL, H.C. Jr. 1990. Impaired plasma cholesteryl ester transfer with accumulation in some families of baboons (*Papio sp.*). *Journal of lipid research*, 31(6):965-973, Jun.
- LABER-LAIRD, K.E., SHIVELY, C.A., KARSTAEDT, N. & BULLOCK, B.C. 1991. Assessment of abdominal fat deposition in female cynomolgus monkeys. *International journal of obesity*, 15:213-220.
- LABER-LAIRD, K.E., JOKINEN, M.P. & LEHNER, N.D. 1987. Fatal fatty liver-kidney syndrome in obese monkeys. *Laboratory animal science*, 37(2):205-209, Apr.
- LAMB, R.G., KOCH, J.C. & BUSH, S.R. 1993. An enzymatic explanation of the differential effects of oleate and gemfibrozil on cultured hepatocyte triacylglycerol and phosphatidylcholine biosynthesis and secretion. *Biochimica et biophysica acta*, 1165:299-305.
- LANDIN, K., HOLM, G., TENGBORN, L. & SMITH, U. 1992. Guar gum improves insulin sensitivity, blood lipids, blood pressure, and fibrinolysis in healthy men. *American journal of clinical nutrition*, 56:1061-1065.

- LANDIN, K., STIGENDAL, L. & ERIKSSON, E., 1990. Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor 1. **Metabolism**, 39(10):1044-1048, Oct.
- LANGENHOVEN, M., KRUGER, M., GOUWS, E. & FABER, M. 1991. Medical Research Council food composition tables. 3rd ed. Parow : Medical Research Council. 245 p.
- LAPIDUS, L., BENGTSSON, C., LARSSON, B., PEENERT, K., RYBO, E. & SJOSTROM, L. 1984. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow-up of participants in the population study of women born in 1913. **British medical journal**, 289(6454):1257-1261, Nov. 10.
- LARSSON, B., SVARSUDD, K., WELIN, L., WILHELMSSEN, L., BJORNTORP, P. & TIBBLIN, G. 1984. Abdominal tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13-year follow-up of participants in the study of men born in 1913. **British medical journal**, 288:1401-1404.
- LAWES, M.J., HENZI, S.P. & PERRIN, M.R. 1990. Diet and feeding behavior of Samango monkeys (*Cercopithecus mitis labiatus*) in Ngoye Forest, South Africa. **Folia primatology**, 54(1-2):57-69.
- LEE, A.J., SMITH, W.C.S., LOWE, G.D.O. & TUNSTALL-PEDOE, H. 1990. Plasma fibrinogen and coronary heart risk factors: the Scottish Heart Health Study. **Journal of clinical epidemiology**, 43(9):913-919.
- LEGNANI, C., PALARETTI, G., POGGI, M., BIAGI, R., LUDOVICI, S., PARENTI, M., BAMBINI, A.C. & COCCHERI, S. 1992. Slimming after very low calorie diet (VLCD) in obese women significantly reduces PAI-1 and factor VII but not fibrinogen levels. **Fibrinolysis**, 6(Suppl. 2):8.
- LERVANG, H.H., SCHMIDT, E.B., MOLLER, J., SVANEBOG, N., VARMING, K., MADSEN, P.H. & DYERBERG, J. 1993. The effect of low-dose supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on some risk markers of coronary heart disease. **Scandinavian journal of clinical laboratory investigations**, 53:417-423.
- LETCHER, R.L., CHIEN, S., PICKERING, T.C., SEALEY, J.E. & LARAGH, J.H. 1981. Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive subjects. Role of fibrinogen concentration. **American journal of medicine**, 70(6):1195-1202, Jun.
- LEVIN, E.G. & SANTELL, L. 1987. Conversion of the active to latent plasminogen activator inhibitor from human endothelial cells. **Blood**, 70:1090-1098.
- LIPID RESEARCH CLINICS PROGRAM. The Lipid Research Clinics Coronary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. **Journal of the American Medical Association**, 251:351-364.
- LIVIERI, C., NOVAZI, F. & LORINI, R. 1992. Impiego di fibre a base di glucomannano altamente purificato nell'obesita infantile. **Pediatria medica e chirurgica**, 14(2):195-198, Mar-Apr. (Abstract.)
- LOHMAN, T.G., ROCHE, A.F. & MARTORELL, R., eds. 1988. Anthropometric standardization reference manual. Illinois : Human Kinetics Books. 177 p.
- LOSKUTOFF, D.J., ROEGNER, K., ERICKSON, L.A., SCHLEEF, R.R., HUTTENLOCHER, A., COLEMAN, P.L. & GELEHRTER, T.D. 1986. The dexamethasone-induced inhibitor of plasminogen activator in hepatoma cells is antigenically-related to an inhibitor produced by bovine aortic endothelial cells. **Thrombosis and haemostasis**, 55:8-11.
- LOSKUTOFF, D.J., SAWDEY, M. & MIMURO, J. 1989. Type 1 plasminogen activator inhibitor. **Progress in hemostasis and thrombosis**, 9:87-115.
- LOWE, G.D. 1991. Haemostatic changes and the hypercoagulable state. **Lancet**, 338:1526, Dec. 14. (Letter.)

- MACCLUER, J.W., KAMMERER, C.M., BLANGERO, J., DYKE, B., MOTT, G.E., VANDEBERG, J.L. & MCGILL, H.C. 1988. Pedigree analysis of HDL cholesterol concentration in baboons on two diets. *American journal of human genetics.*, 43:401-413.
- MAHAN, L.K. & ARLIN, M. 1992. Krause's food, nutrition & diet therapy. Philadelphia:WB Saunders. 933 p.
- MAKINO, K & SCANU, A.M. 1991. Lipoprotein(a): nonhuman primate models. *Lipids*, 26(9):679-683, Sep.
- MANN, C.J., YEN, F.T., GRANT, A.M. & BIHAIN, B.E. 1991. Mechanism of plasma cholesteryl ester transfer in hypertriglyceridemia. *Journal of clinical investigation*, 88(6):2059-2066, Dec.
- MANOLIO, T.A., SAVAGE, P.I., BURKE, G.L., LIU, K.L., WAGENKNECHT, L.E., SIDNEY, S., JACOBS, D.R., ROSEMAN, J.M., DONAHUE, R.P. & OBERMAN, A. 1990. Association of fasting insulin with blood pressure and lipids in young adults. The Cardia Study. *Arteriosclerosis*, 10(3):430-436, May-Jun.
- MANSON, J.E., COLDITZ, G.A., STAMPFER, M.J., WILLETT, W.C., ROSNER, B., MONSON, R.R., SPEIZER, F.E. & HENNELENS, C.H. 1990. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *New England journal of medicine*, 322:882-889.
- MARAI, A.D. 1991. Drug therapy of dyslipoproteinemias. *Voortgesette mediese onderrig*, 9(12):1504-1514.
- MARCKMANN, P., SANDSTRÖM, B. & JESPERSEN, J. 1992a. Fasting blood coagulation and fibrinolysis of young adults unchanged by reduction in dietary fat content. *Arteriosclerosis and thrombosis*, 12:201-205.
- MARCKMANN, P., SANDSTRÖM, B. & JESPERSEN, J. 1992b. Plasma fibrinolytic capacity raised by dietary change from Western to low-fat high-fiber diet. *Fibrinolysis*, 6(Suppl. 3):8.
- MARCKMANN, P., SANDSTRÖM, B. & JESPERSEN, J. 1993. Favorable long-term effect of a low-fat/high-fiber diet on human blood coagulation and fibrinolysis. *Arteriosclerosis and thrombosis*, 13:505-511.
- MARKOWE, H.L.J., MARMOT, M.G., SHIPLEY, M.J., BULPITT, C.J., MEADE, T.W., STIRLING, Y., VICKERS, M.V. & SEMMENCE, A. 1985. Fibrinogen: a possible link between social class and coronary heart disease. *British medical journal*, 291(6505):1312-1314, Nov. 9.
- MARKS, V. & TURNER, D.S. 1977. The gastro-intestinal hormones with particular reference to their role in the regulation of insulin secretion. *Essays in biochemistry*, 3:109-152.
- MARKWELL, M.A.K., HAAS, S.M., BIEBER, L.L. & TOLBERT, N.E. 1978. A modification of the Lowry procedure to simplify protein determination in membrane and lipoprotein samples. *Analytical biochemistry*, 87:206-210.
- MARTIN, C.R. 1985. Endocrine physiology. Oxford : Oxford University Press.
- MARZIO, L., DEL BIANCO, R., DONNE, M.D., PIERAMICO, O. & CUCCURULLO, F. 1989. Mouth-to-cecum transit time in patients affected by chronic constipation: effect of glucomannan. *American journal of gastroenterology*, 84(8):888-891, Aug.
- MAZUR, A., GUEUX, E., FELGINES, C., BAYLE, D., NASSIR, F., DEMIGNE, C. & REMESY, C. 1992. Effects of dietary fermentable fiber on fatty acid synthesis and triglyceride secretion in rats fed fructose-based diet: studies with sugar-beet fiber. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 199:345-350.
- MCCALL, M.R., MEHTA, T., LEATHERS, C.W. & FOSTER, D.M. 1992a. Psyllium husk I: effect on plasma lipoproteins, cholesterol metabolism, and atherosclerosis in African green monkeys. *American journal of clinical nutrition*, 56:376-384.

- MCCALL, M.R., MEHTA, T., LEATHERS, C.W. & FOSTER, D.M. 1992b. Psyllium husk II: effect on the metabolism of apolipoprotein B in African green monkeys. **American journal for clinical nutrition**, 56:385-393.
- MCCARTY, M.F. 1993. Insulin resistance in Mexican Americans - a precursor to obesity and diabetes. **Medical hypotheses**, 41:308-315.
- MCGILL, H.C., MCMAHAN, C.A., KRUSKI, A.W., KELLEY, J.L. & MOTT, G.E. 1981. Responses of serum lipoproteins to dietary cholesterol and type of fat in the baboon. **Arteriosclerosis**, 5:337-334.
- MCGILL, H.C., MCMAHAN, A., MOTT, G.E., MARINEZ, Y.N. & KUEHL, T.J. 1988. Effects of selective breeding on the cholesterolemic responses to dietary saturated fat and cholesterol in baboons. **Arteriosclerosis**, 8(1):33-39, Jan-Feb.
- MCLEAN, J.W., TOMLINSON, J.E., KAUNG, W.J., EATON, E.Y., FLESS, G.M., SCANU, A.M. & LAWN, R.M. 1987. cDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. **Nature**, 300(6144):132-137, Nov.
- MCNAMARA, D.J. 1987. Effects of fat-modified diets on cholesterol and lipoprotein metabolism. **Annual review of nutrition**, 7:273-290.
- MCNAMARA, D.J. 1994. Cardiovascular disease. (In Shils, M.E., Olson, J.A. & Shike, M., eds. *Modern nutrition in health and disease*. 8th ed. Philadelphia : Lea & Febiger. p.1533-1544.)
- MEADE, T.W. 1981. Epidemiology of atheroma and thrombosis. (In Bloom, A.L. & Thomas, D.P., eds. *Haemostasis and thrombosis*. Edinburgh : Churchill Livingstone. p.575-592.)
- 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. 1986. Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. **Lancet**, 2(8506):533-537, Sep. 6.
- MEHRABIAN, M., PETER, J.B., BARNARD, R.J., LUSIS, A.J. 1990. Dietary regulation of fibrinolytic factors. **Atherosclerosis**, 84:25-32.
- MELGA, P., GIUSTO, M., CIUCHI, E., GIUSTI, R. & PRANDO, R. 1992. Le fibre alimentari nella terapia dietetica del diabete mellito. **European review for medical and pharmacological sciences**, XIV:367-373. (Abstract.)
- MEYER, B.J. 1988. Die fysiologiese basis van geneeskunde. 4e uitg. Pretoria : HAUM. 71.4.p.
- MEYER, J.H. & FINK, A.S. 1984. Pancreatic bicarbonate response to food-bound hydrogen ion along the gut. **Gastroenterology**, 87:586-595.
- MILLER, G.J. 1993. Hyperlipidaemia and hypercoagulability. **Progress in lipid research**, 32(1):61-69.
- MILLER, G.J., MARTIN, J.C., WEBSTER, J., WILKES, H., MILLER, N.E., WILKINSON, W.H. & MEADE, T.W. 1986. Association between dietary fat intake and plasma factor VII coagulant activity - a predictor of cardiovascular mortality. **Atherosclerosis**, 60:269-277.
- MIMURO, J., SCHLEEF, R.R. & LOSKUTOFF, D.J. 1987. Extracellular matrix of cultured bovine endothelial cells contains functionally active type 1 plasminogen activator inhibitor. **Blood**, 70:721-728.
- MIYASAKA, H. 1993. Effects of soluble corn bran hemicellulose on lipid metabolism. **Comparative biochemistry and physiology**, 106A(3):561-564.
- MOLLER, L. & KRISTENSEN, T.S. 1991. Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factors. **Arteriosclerosis and thrombosis**, 11(2):344-350, Mar.

- MONK, J.P. & TODD, P.A. 1987. Bezafibrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hyperlipidaemia. *Drugs*, 33:539-576.
- MONSEN, E.R. 1987. The Journal adopts SI units for clinical laboratory values. *Journal of the American Dietetic Association*, 87(3):357-378, Mar.
- MOTT, G.E., JACKSON, E.M. & MCMAHAN, C.A. 1992. Dietary cholesterol and type of fat differentially affect cholesterol metabolism and atherosclerosis in baboons. *The journal of nutrition*, 122:1397-1406, Jul.
- MULTIPLE RISK FACTOR INTERVENTION TRIAL RESEARCH GROUP. 1982. Multiple Risk Factor Intervention Trial: risk factor changes and mortality results. *Journal of the American Medical Association*, 248:1465-1477.
- MUSSONI, L., PINTUCCI, G., ROMANO, G., DE BENEDETTI, F., MASSA, M. & MARTINI, A. 1990. Decreased fibrinolytic activity in juvenile chronic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 49:973-975.
- MYERS, L.H., BHATTACHARYYA, A.K., EGGEN, D.A. & STRONG, J.P. 1990. Changes in plasma lipoprotein concentrations and compositions upon feeding cholesterol in high- and low-responding rhesus monkeys. *Annals of nutrition and metabolism*, 34:317-326.
- NACHMAN, R.L., GAVISH, D., AZROLAN, N. & CLARKSON, T.B. 1991. Lipoprotein(a) in diet induced atherosclerosis in nonhuman primates. *Arteriosclerosis and thrombosis*, 11(1):32-38, Jan/Feb.
- NAITO, H.K. 1987. Serum apolipoprotein measurements: an improved discriminator for assessing coronary heart disease risk. *Comprehensive therapy*, 13(11):43-52.
- NAITO, M., HAYASHI, T., KUZUYA, M., FUNAKI, C., ASAI, K. & KUZUYA, F. 1990. Effects of fibrinogen on the migration of vascular smooth muscle cells *in vitro*. *Atherosclerosis*, 83(1):9-14, Jul.
- NEL, C.J. 1993. Die ontwikkeling van 'n hipercholesterolemiese, vetsugtige primate model vir die gebruik van koronêre hartvatsiekte-navorsing. *Potchefstroom : PU vir CHO*. (Skripsie - B.Sc.Honn.) 63 p.
- NILSSON, T.K., SUNDELL, I.B., HELLSTEN, G. & HALLMANS, G. 1990. Reduced plasminogen activator inhibitor activity in high consumers of fruits, vegetables and root vegetables. *Journal of internal medicine*, 227:267-271.
- NIORT, G., BULGARELLI, A., CASSADER, M. & PAGANO, G. 1988. Effect of a short-term treatment with bezafibrate on plasma fibrinogen, fibrinopeptide A, platelet activation and blood filterability in atherosclerotic hyperfibrinogenemic patients. *Atherosclerosis*, 71:113-119.
- NY, T., BJERSING, L., HSUEH, A.J.W. & LOSKUTOFF, D.J. 1985. Cultured granulosa cells produce two plasminogen activators and an antiactivator, each regulated differently by gonadotropins. *Endocrinology*, 116(4):1666-1668, Apr.
- OFTEDAL, O.T. 1991. The nutritional consequences of foraging in primates: the relationship of nutrient intakes to nutrient requirements. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*, 334(1270):161-169, Nov. 29.
- OGSTON, D. & MCANDREW, G.M. 1964. Fibrinolysis in obesity. *Lancet*, II:1205-1207.
- OGUNWOLE, J.O., KNIGHT, E.M., ADKINS, J.S., THOMASKUTTY, K.G. & POINTER, R.H. 1987. The regulation of adipose tissue pyruvate dehydrogenase activity of dietary fiber. *Hormone and metabolic research*, 19:187-190.

- OLEFSKY, J., REAVEN, G.M. & FARQUHAR, J.W. 1974. Effects of weight reduction on obesity. Studies of lipid and carbohydrate metabolism in normal and hyperlipoproteinemic subjects. *Journal of clinical investigation*, 53(1):64-76, Jan.
- OLIVER, M.F. 1992. Doubts about preventing coronary heart disease. *British medical journal*, 304:393-394, Feb. 15.
- PAPE, M.E., CASTLE, C.K., MURRAY, R.W., FUNK, G.M., HUNT, C.E., MAROTTI, K.R. & MELCHIOR, G.W. 1991. Apo B metabolism in the cynomolgus monkey: evidence for post-transcriptional regulation. *Biochimica et biophysica acta*, 1086:326-334.
- PARAMO, J.A., COLUCCI, M., COLLEN, D. & VAN DE WERF, F. 1985. Plasminogen activator inhibitor in the blood of patients with coronary artery disease. *British medical journal*, 291:573-574.
- PARSONS, W.A. 1993. Formule om slegte smake te versteek. Mondelinge mededeling.
- PASSMORE, R & EASTWOOD, M.A. 1986. Human nutrition and dietetics. 8th ed. London : Livingstone, p.358-370.
- PATSCH, W., PATSCH, J.R. & GOTTO, A.M. 1989. The hyperlipoproteinemias. *Medical clinics of North America*, 73(4):859-893, Jul.
- PAULINI, I., MEHTA, T. & HARGIS, A. 1987. Intestinal structural changes in African Green monkeys after long term psyllium or cellulose feeding. *Journal of nutrition*, 117(2):253-266, Feb.
- PEIRIS, A.N., MUELLER, R.A., STRUVE, M.F., SMITH, G.A. & KISSEBAH, A.H. 1987. Relationship of androgenic activity to splanchnic insulin metabolism and peripheral glucose utilization in premenopausal women. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 64(1):162-169.
- PICKART, L.R. & THALER, M.M. 1980. Fatty acids, fibrinogen and blood flow: a general mechanism for hyperfibrinogenemia and its pathological consequences. *Medical hypotheses*, 6:545-557.
- PIETERS, M.N., SCHOUTEN, D. & VAN BERKEL, T.J.C. 1994. *In vitro* and *in vivo* evidence for the role of HDL reverse cholesterol transport. *Biochimica et biophysica acta*, 1225:125-134.
- POND, C.M. & MATTACKS, C.A. 1987. The anatomy of adipose tissue in captive Macaca monkeys and its implications for human biology. *Folia primatology (Basel)*, 48(3-4):164-185.
- PROCYK, R., MEDVID, L. & ENGELKE, K.J. 1992. Nonclottable fibrin obtained from partially reduced fibrinogen: characterization and tissue plasminogen activator stimulation. *Biochemistry (American Chemical Society)*, 31:2273-2278, Mar.
- RACCAH, D., ALESSI, M.C., SCHELLES, V., MENARD, C., JUHAN-VAGUE, I. & VAGUE, P. 1993. Plasminogen activator inhibitor activity in various types of endogenous hypertriglyceridemia. *Fibrinolysis*, 7:171-176.
- RAINWATER, D.L., MANIS, G.S. & VANDEBERG, J.L. 1989. Hereditary and dietary effects on apolipoprotein[a] isoforms and Lp[a] in baboons. *Journal of lipid research*, 30:549-558.
- RÅNBY, M. & BRÄNDSTRÖM, A. 1988. Biological control of tissue plasminogen activator-mediated fibrinolysis. *Enzyme*, 40(2-3):130-143.
- RÅNBY, M. & SUNDELL, I.B. 1992. Dietary fiber supplementation, a way to decrease PAI-1 activity. *Fibrinolysis*, 6(Suppl. 3):41.
- REAVEN, G.M. 1988. Banting lecture: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12):1595-1607, Dec.

- REAVEN, G.M. 1994. Syndrome X: 1994 model. (In Multiple risk factors in cardiovascular disease: vascular and organ protection. Third International Symposium. Florence, Italy. 6-9 Jul. p.28.) (Abstract.)
- RESTA, F. & CAPURSO, A. 1991. Modifications in serum lipids and apolipoproteins induced by gemfibrozil. *Current therapeutic research*, 50(1):144-148, Jul.
- RHEINWALD, J.G., JORGENSEN, J.L., HAHN, W.C., TERPSTRA, A.J., O'CONNEL, T.M., PLUMMER, K.K. 1987. Mesosecrin a secreted glycoprotein produced in abundance by human mesothelial and kidney epithelial cells in culture. *Journal of cell biology*, 104(2):263-275, Feb.
- RHOADS, G.G., DAHLÉN, G.H., BERG, K., MORTON, N.E. & DANNENBERG, A.L. 1986. Lp(a) lipoprotein as risk factor for myocardial infarction. *Journal of the American Medical Association*, 256(18):2450-2454, Nov. 14.
- RICCARDI, G., GENOVESE, S., SALDALAMACCHIA, G., PATTI, L., MAROTTA, G., POSTIGLIONE, A., RIVELLESE, A., CAPALDO, B. & MANCICI, M. 1989. Effects of bezafibrate on insulin and peripheral insulin sensitivity in hyperlipidemic patients with and without diabetes. *Atherosclerosis*, 75(2-3):175-181, Feb.
- RICHMOND, W. 1973. Preparation and properties of a cholesterol oxidase from *Norcadia* sp. and its application to the enzymatic assay of total cholesterol in serum. *Clinical chemistry*, 19:1350-1356.
- ROSS, W.D. & MARFELL-JONES, M.J. 1991. Kinanthropometry. (In MacDougall, J.D., Wenger, H.A. & Green, H.J., eds. Physiological testing of the high-performance athlete. Champaign, Illinois : Human Kinetics. p.223-308.)
- ROSSOUW, J.E., JOOSTE, P.L., STEYN, K. & BENADÉ, A.J.S. 1985. Serum total and high-density lipoprotein cholesterol-reference values obtained in the Coronary Risk Factor Study baseline survey. *South African medical journal*, 67(14):533-538, Apr. 6.
- RUDEL, L., HAINES, J.L. & SAWYER, J.K. 1990. Effects on plasma lipoproteins of monounsaturated, saturated, and polyunsaturated fatty acids in the diet of African green monkeys. *Journal of lipid research*, 31(10):1873-1882, Oct.
- RUDEL, L.L., SAWYER, J.K. & PARKS, J.S. 1991. Dietary fat, lipoprotein structure and atherosclerosis in primates. *Atherosclerosis reviews*, 23:41-50.
- RYDZEWSKI, A., SAKATA, K., KOBAYASHI, A., YAMAZAKI, N., URANO, T., TAKADA, Y. & TAKADA, A. 1990. Changes in plasminogen activator inhibitor 1 and tissue-type plasminogen activator during exercise in patients with coronary artery disease. *Haemostasis*, 20:305-312.
- SANCHEZ, R.M., VINALS, M. ALEGRET, M., VAZQUEZ, M., ADZET, T., MERLOS, M. & LAGUNA, J.C. 1993. Fibrates modify rat hepatic fatty acid chain elongation and desaturation *in vitro*. *Biochemical pharmacology*, 46(10):1791-1796.
- SCALFI, L., COLTORTI, A., D'ARRIGO, E., CARANDENTE, V., MAZZACANO, C., DI PALO, M. & CONTALDO, F. 1987. Effect of dietary fibre on postprandial thermogenesis. *International journal of obesity*, 11(Suppl. 1):95-99.
- SCANU, A.M., KHALIL, A., NEVEN, L., TIDORE, M., DAWSON, G., PFAFFINGER, D., JACKSON, E., CAREY, K.D., MCGILL, H.C. & FLESS, G.M. 1988. Genetically determined hypercholesterolemia in a rhesus monkey family due to a deficiency of the LDL receptor. *Journal of lipid research*, 29(12):1671-1681, Dec.
- SCHETMAN, G. & SASSE, E. 1993. Variability of lipid measurements: relevance for the clinician. *Clinical chemistry*, 39(7):1495-1503.
- SCHNEEMAN, B.O., INMAN, N.D. & STERN, J.S. 1983. Pancreatic enzyme activity in obese and lean Zucker rats: a developmental study. *Journal of nutrition*, 113(4):921-925.

- SCHNEEMAN, B.O. & RICHTER, D. 1993. Changes in plasma and hepatic lipids, small intestinal histology and pancreatic enzyme activity due to aging and dietary fiber in rats. *Journal of nutrition*, 123:1328-1337.
- SCHNEEMAN, B.O. & TIETYEN, J. 1994. Dietary fiber. (In Shils, M.E., Olson, J.A. & Shike, M., eds. *Modern nutrition in health and disease*. 8th ed. Philadelphia : Lea & Febiger. p.89-100.)
- SCHWARTZ, S.M. & KEMNITZ, J.W. 1992. Age- and gender-related changes in body size, adiposity, and endocrine and metabolic parameters in free-ranging rhesus macaques. *American journal of physical anthropology*, 89:109-121.
- SCHWARTZ, S.M., KEMNITZ, J.W. & HOWARD, C.F. 1993. Obesity in free-ranging rhesus macaques. *International journal of obesity*, 17(1):1-9, Jan.
- SCHWEIGERT, F.J., UEHLEIN-HARRELL, S., VON HEGEL, G. & WIESNER, H. 1991. Vitamin A (retinol and retinyl esters), alpha-tocopherol and lipid levels in plasma of captive wild animals and birds. *Zentralblatt für Veterinärmedizin*, 38(1):35-42, Feb. (Abstract.)
- SCOTT, R.W. & BAKER, J.B. 1983. Purification of human protease nexin. *Journal of biological chemistry*, 258:10439-10444.
- SENTRALE STATISTIEKDIENS. 1992. Aangetekende sterftes. Pretoria : Sentrale Statistiekdiens. 341p.
- SGRO, C. & ESCOUSSE, A. 1991. Effects indésirables des fibrates (hors foie et muscle). *Thérapie*, 46(5),351-354, Sep-Oct. (Abstract.)
- SHIVELY, C.A. & CLARKSON, T.B. 1988. Regional obesity and coronary artery atherosclerosis in females: a non-human primate model. *Acta medica Scandinavica supplement*, 723:71-78.
- SHIVELY, C.A., CLARKSON, T.B. & KAPLAN, J.R. 1989. Social deprivation and coronary artery atherosclerosis in female cynomolgus monkeys. *Arteriosclerosis*, 77:69-76.
- SILBERBERG, J.S. & HENRY, D.A. 1991a. The benefits of reducing cholesterol levels: the need to distinguish primary from secondary prevention. 1. A meta-analysis of cholesterol-lowering trials. *The medical journal of Australia*, 155:665-670, Nov. 18.
- SILBERBERG, J.S. & HENRY, D.A. 1991b. The benefits of reducing cholesterol levels: the need to distinguish primary from secondary prevention. 2. Implications for heart disease prevention in Australia. *The medical journal of Australia*, 155:670-674, Nov. 18.
- SIMPSON, A.J., BOOTH, N.A., MOORE, N.R. & BENNETT, B. 1991. Distribution of plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in tissues. *Journal of clinical pathology*, 44(2):139-143, Feb.
- SIMPSON, H.C.R., MANN, J.I., MEADE, T.W., CHAKRABARTI, R., STRILING, Y. & WOOLF, L. 1983. Hypertriglyceridaemia and hypercoagulability. *Lancet*, 1(8238):786-790, Apr. 9.
- SINZINGER, H., PIRICH, C.H. & AUERSWALD, O.W. 1994. Etofibrate increase ¹²⁵I-LDL liver receptor binding *in vivo*. (In *Multiple risk factors in cardiovascular disease: vascular and organ protection*. Third International Symposium. Florence, Italy. 6-9 Jul. p.24.) (Abstract.)
- SMITH, E.B. & STAPLES, E.M. 1981. Haemostatic factors in human aortic intima. *Lancet*, 1(8321):1171-1174, May 30.
- SMITH, E.B., KEEN, G.A. GRANT, A. & STIRK, C. 1990. Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Arteriosclerosis*, 10(2):263-275, Mar.
- SMITH, G.D., SONG, F. & SHELDON, T.A. 1993. Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level of risk. *British medical journal*, 306:1367-1373, May 22.

- SMUTS, C.M., KRUGER, M., VAN JAARSVELD, P.J., FINCHAM, J.E., SCHALL, R., VAN DER MERWE, K.J. & BENADÉ, A.J.S. 1992. The influence of fish oil supplementation on plasma lipoproteins and arterial lipids in vervet monkeys with established atherosclerosis. *Prostaglandins leukotriens and essential fatty acids*, 47:129-138.
- SÖNNICHSEN, A.C., RICHTER, W.O. & SCHWANDT, P. 1991. Body fat distribution and serum lipoproteins in relation to age and body weight. *Clinica chimica acta*, 202(3):133-140, Oct.
- SOUTHGATE, D.A.T. 1976. The chemistry of dietary fibre. (In Spiller, G.A. & Amen, R.J. eds. *Fibre in human nutrition*. New York : Plenum. p.31-72.)
- SOWERS, J.R. 1990. Relationship between hypertension and subtle and overt abnormalities of carbohydrate metabolism. *American Society of Nephrology*, 1:39-47.
- SPILMAN, C.H., HART, K.L., DINH, D.M. & VIDMAR, T.J. 1992. Spontaneous hypercholesterolemia in cynomolgus monkeys: evidence for defective low-density lipoprotein catabolism. *Biochimica et biophysica acta*, 1128:26-34.
- SPRENGERS, E.D. & KLUFT, C. 1987. Plasminogen activators inhibitors. *Blood*, 69(2):381-387.
- SRINIVASAN, S.R., RADHAKRISHNAMURTHY, B., BORNSIDE, G.H., SPAHN, S., WILLIAMSON, G.D. & BERENSON, G.S. 1987. Dietary carbohydrate type and cholesterol-induced hypercholesterolemia in cynomolgus monkeys: influence of oral antibiotic. *Biochemical medicine and metabolic biology*, 37(3):295-306, Jun.
- STÅHLBERG, D. 1992. Effects of bezafibrate - a hypolipidemic drug. *Cardiovascular drug reviews*, 10(3):259-279.
- STAMLER, J.S. & SHEKELLE, R. 1988. Dietary cholesterol and human coronary heart disease. *Archives of pathology and laboratory medicine*, 112(10):1032-1040, Oct.
- STEDRONSKY, E.R. 1994. Interaction of bile acids and cholesterol with non-systemic agents having hypocholesterolemic properties. *Biochimica et biophysica acta*, 1210:255-287.
- STEINBERG, D., PARTHASARATHY, S., CAREW, T.E. & WITZUM, J. 1989. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New England journal of medicine*, 320:915-924.
- STEINBERG, D. & WITZUM, J.L. 1990. Lipoproteins and atherogenesis. *Journal of the American Medical Association*, 264(23):3047-3052, Dec. 19.
- STENSVOLD, I., URDAL, P., THURMER, H., TVERDAL, A., LUND-LARSEN, P.G. & FOSS, O.P. 1992. High-density lipoprotein cholesterol and coronary, cardiovascular and all cause mortality among middle-aged Norwegian men and women. *European heart journal*, 13(9):1155-1163, Sep.
- STEYN, K., FOURIE, J. & BRADSHAW, D. 1992. The impact of chronic diseases of lifestyle and their major risk factors on mortality in South Africa. *South African medical journal*, 82:227-231, Oct.
- STIKO-RAHM, A., WIMAN, B., HAMSTEN, A. & NILSSON, J. 1990. Secretion of plasminogen activator inhibitor 1 from cultured human umbilical vein cells is induced by very low density lipoprotein. *Arteriosclerosis*, 10(6):1067-1073, Nov.
- STONE, M.C. & THORP, J.M. 1985. Plasma fibrinogen - a major coronary risk factor. *Journal of the Royal College of General Practitioners*, 35:565.
- STORY, J.A. 1981. The role of dietary fiber in lipid metabolism. (In Paoletti, R. & Kritchevsky, D., eds. *Advances in lipid research*. New York: Plenum Press. p.229-245.)
- STORY, J.A. & KRITCHEVSKY, D. 1976. Comparison of the binding of various bile acids and bile salts *in vitro* by several types of fiber. *Journal of nutrition*, 106:1292-1294.

STRANDBERG, T.E., SALOMAA, V.V., NAUKKARINEN, V.A., VANHANEN, H.T., SARNA, S.J. & MIETTINEN, T.A. 1991. Long-term mortality after 5-year multifactorial primary prevention of cardiovascular diseases in middle-aged men. *Journal of the American Dietetic Association*, 266(9):1227-1229

STRÖMBLAD, G. & BJÖRNTORP, P. 1986. Reduced hepatic clearance in rats with dietary induced obesity. *Metabolism*, 53:323-327.

STRONG, J.P. & MCGILL, H.C. 1967. Diet and experimental atherosclerosis in baboons. *American journal of pathology*, 50(4):669-690, Apr.

STUMP, D.C., THIENPONT, M. & COLLEN, D. 1986. Purification and characterization of a novel inhibitor of urokinase from human urine. *Journal of biological chemistry*, 261:12759-12766.

SUCKLING, K.E. & JACKSON, B. 1993. Animal models of human lipid metabolism. *Progress in lipid research*, 32(1):1-24.

SUNDELL, I.B., DAHLGREN, S., RÅNBY, M., LUNDIN, E., STENLING, R. & NILSSON, T.K. 1989a. Reduction of elevated plasminogen activator inhibitor levels during modest weight loss. *Fibrinolysis*, 3:51-53.

SUNDELL, I.B., NILSSON, T.K., HALLMANS, G., HELLSTEN, G. & DAHLÉN, G.H. 1989b. Interrelationships between plasma levels of plasminogen activator inhibitor, tissue plasminogen activator, lipoprotein (a), and established cardiovascular risk factors in a North Swedish population. *Atherosclerosis*, 80:9-16.

SUNDELL, I.B. & RÅNBY, M. 1993. Oat husk fiber decreases plasminogen activator inhibitor type 1 activity. *Haemostasis*, 23:45-50.

SVEDBERG, J., BJÖRNTORP, P., SMITH, P. & LONNROTH, P. 1989. Insulin binding, degradation and action in rat hepatocytes is reduced in a dose-dependent way by free fatty acids. *International journal of obesity*, 13:556A.

SZATHMARY, E.J.E. & HOLT, N. 1983. Hyperglycemia in Dogrib Indians of the Northwest territories, Canada. Association with age and a centripetal distribution of body fat. *Human biology*, 55:493-515.

TAKADA, A. & TAKADA, Y. 1993. The physiology of the fibrinolytic system. *Japanese journal of physiology*, 43:1-19.

TAUB, R., GOULD, R.J., GASKY, V.M., CICCARONE, T.M., HOXIE, J., FRIEDMAN, P.A. & SHATTIL S.J. 1989. A monoclonal antibody against the platelet fibrinogen receptor contains a sequence that mimics a receptor recognition domain in fibrinogen. *The journal of biological chemistry*, 264(1):259-265, Jan. 5.

THOMAS, A.E., GREEN, F.R., KELLERHER, C.H., WILKES, H.C., BRENNAN, P.J., MEADE, T.W. & HUMPHRIES, S.E. 1991. Variation in the promoter region of the β -fibrinogen gene is associated with plasma fibrinogen in smokers and non-smokers. *Thrombosis and haemostasis*, 65:487-490.

TOPPING, D. 1994. Hydroxypropylmethylcellulose, viscosity, and plasma cholesterol control. *Nutrition reviews*, 52(5):176-178.

TRANQUI, L., ANDRIEUX, A. & HUDRY-CLERGEON, G. 1989. Differential structural requirements for fibrinogen binding to platelets and to endothelial cells. *The journal of cell biology*, 108:2519-2527, Jun.

TREMOLI, E., SIRONI, L., BANFI, C., PRATI, L., MUSSONI, M. & MUSSONI, L. 1994. Plasminogen activator inhibitor in atherothrombosis: relationship with plasma triglycerides. (In Multiple risk factors in cardiovascular disease: vascular and organ protection. Third International Symposium. Florence, Italy. 6-9 Jul. p.20.) (Abstract.)

- TROWELL, H.C. 1972. Crude fiber, dietary fiber and atherosclerosis. **Atherosclerosis**, 16(1):138-140, Jul.
- TUDOR, C., ROMOSAN, I. & TUCULANU, D. 1994. Characteristics of diet in the treatment of cardiovascular diseases. (In **Multiple risk factors in cardiovascular disease: vascular and organ protection. Third International Symposium. Florence, Italy. 6-9 Jul. p.49.**) (Abstract.)
- TUOMILEHTO, J., GEBOERS, J., JOOSSENS, J.V. & WOLF, E. 1987. Trends in stroke and stomach cancer in Austria compared to selected Eastern and Western European countries. **Cancer detection and prevention**, 10(3-4):311-319.
- TURKKAN, J.S. & GOLDSTEIN, D.S. 1991a. Stress and sodium hypertension in baboons: neuro-endocrine and pharmacotherapeutic assessments. **Journal of hypertension**, 9(10):969-75, Oct.
- TURKKAN, J.S. & GOLDSTEIN, D.S. 1991b. Chronic effects of high salt intake and conflict stress on blood pressure in primates. A progress report. **Integrative physiological and behavioral science**, 26(4):269-281, Oct-Dec.
- TURKKAN, J.S. & STORY, M.K. 1991. Blood pressure hyperreactivity in non-human primates during dietary sodium combined with behavioral stress. **Integrative physiological and behavioral science**, 26(2):98-107, Apr-Jun.
- TVERDAL, A., FOSS, O.P., LEREN, P., HOLME, I., LUND-LARSEN, P.G. & BJARTVEIT, K. 1989. Serum triglycerides is an independent risk factor for death from coronary heart disease in middle-aged Norwegian men. **American journal of epidemiology**, 129:458-465.
- TZAGOURNIS, M., CHILES, R., RYAN, J.M. & SKILLMAN, T.G. 1968. Interrelationships of hyperinsulinism and hypertriglyceridemia in young patients with coronary heart disease. **Circulation**, 38(6):1156-1163, Dec.
- ULBRICHT, T.L.V. & SOUTHGATE, D.A.T. 1991. Coronary heart disease: seven dietary factors. **Lancet**, 338:985-992, Oct. 19.
- UUSITUPA, M., TUOMILEHTO, J., KARTTUNEN, P. & WOLF, B. 1984. Longterm effects of guar gum on metabolic control, serum cholesterol and blood pressure levels in type 2 (non-insulin dependant) diabetic patients with high blood pressure. **Annals of clinical research**, 16(Suppl. 43):126.
- VAGUE, P., JUHAN-VAGUE, I., AILLAUD M.F., BADIER, C., VIARD, R., ALESSI, M.C. & COLLEN, D. 1986. Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level, and relative body weight in normal and obese subjects. **Metabolism**, 35(3):250-253, Mar.
- VAGUE, P., JUHAN-VAGUE, I., ALESSI, M.C., BADIER, C. & VALDIER, J. 1987. Metformin decreases the high plasminogen activator inhibition capacity, plasma insulin and triglyceride levels in non-diabetic obese subjects. **Thrombosis and haemostasis**, 57:326-328.
- VAGUE, P., JUHAN-VAGUE, I., CHABERT, V., ALESSI, M.C. & ATLAN, C. 1989. Fat distribution and plasminogen activator inhibitor activity in non-diabetic obese women. **Metabolism**, 38(9):913-915, Sep.
- VAHOUNY, G.V., SATCHITHANANDAM, S., CHEN, I., TEPPER, S.A., KRITCHEVSKY, D., LIGHTFOOT, F.G. & CASSIDY, M.M. 1988. Dietary fiber and intestinal adaptation: effects on lipid absorption and lymphatic transport in the rat. **American journal of clinical nutrition**, 47:201-206.
- VAN DER MERWE, A.M., KOTZÉ, J.P., VERMAAK, W.J.H., BECKER, P.J., WOLMARANS, L. 1994. Waist to hip circumference ratio - a possible risk marker for coronary heart disease in an industrialised community in South Africa. **The South African journal of food science and nutrition**, 6(1):3-7, Mar.

VAN DER MERWE, J.N., DU BRUYN, D.B., VAN DER WALT, W.H. & SLY, M.R. 1987. Effects of certain anaesthetics on plasma metabolite concentrations in the baboon (*Papio ursinus*). **Journal of the South African Veterinary Association**, 58(3):125-129, Sep.

VAN DER WALT, T.S.P., DE RIDDER, J.H., VENTER, C.S., VORSTER, H.H., VAN DER NEST, D.G., SMUTS, M. & BARNARD, H.C. Experimentally induced obesity and body composition in the baboon (*Papio ursinus*). 10 p. (Ongepubliseer.)

VAN HINSBERGH, V.W.M., SPRENGERS, E.D. & KOOISTRA, T. 1987. Effect of thrombin on the production of plasminogen activators and PAI-1 by human foreskin microvascular endothelial cells. **Thrombosis and haemostasis**, 57:148-153.

VAN ITALLIE, T.B. Topography of body fat: relation to risk of cardiovascular and other diseases. (In Lohman, T.G., Roche, A.F. & Martorell, R., eds. 1988. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, Illinois : Human Kinetics Books. 177 p.)

VANDEBERG, J.L., WEITKAMP, L., KAMMERER, C.M., WEILL, P., AIVALIOTOS, M.J. & RAINWATER, D.L. 1991. Linkage of plasminogen (PLG) and apolipoprotein(a) (LPA) in baboons. **Genomics**, 11(4):925-930, Dec.

VELDMAN, F.J. 1993. Die invloed van glikosilering van plasmafibrinogeen op die funksie en konsentrasie daarvan in diabetes mellitus pasiënte. Potchefstroom : PU vir CHO. (Verhandeling - M.Sc.) 185p.

VENTER, C.S. 1989. The contribution of propionic acid to some physiological effects of dietary fibre. Potchefstroom : PU vir CHO. (Proefskrif - D.Sc.) 121 p.

VENTER, C.S. 1994. Oorgewig: risiko's bereken. (In 14e Wetenskapweek vir uitsoekleerlinge. Potchefstroom : PU vir CHO. 25-29 Sep. p.106-112.)

VENTER, C.S. 1994. The effectiveness of diet to lower serum lipoproteins in hyperlipidaemic patients. **South African journal of food science and nutrition**, 6(Suppl. 3):26. (Abstract.)

VENTER, C.S., KRUGER, H.S., VORSTER, H.H., SERFONTEIN, W.J., UBBINK, J.B. & DE VILLIERS, L.S. 1987. The effects of the dietary fibre component konjac-glucomannan on serum cholesterol levels of hypercholesterolaemic subjects. **Human nutrition: food sciences and nutrition**, 41F:55-61.

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., ed. Fibrinogen: a "new" cardiovascular risk factor. Vienna : Blackwell. p.166-171.)

VENTER, C.S., VORSTER, H.H. & VAN DER NEST, D.G. 1990. Comparison between physiological effects of konjac-glucomannan and propionate in baboons fed "Western" diets. **Journal of nutrition**, 120:1046-1053.

VENTER, C.S., VORSTER, H.H., VAN DER NEST, D.G. & WIGHT, A.W. 1991. Effects of konjac-glucomannan and propionate on plasma fibrinogen and serum and liver lipids in Zucker rats. **South African journal of clinical nutrition**, 4(1):6-11.

VENTER, E.H. 1993. Waarheen met voedsel en voeding in die Nuwe Suid-Afrika? (Toespraak gehou op 14 Oktober 1993 as deel van die Potchefstroomse Werksgemeenskap, Suid-Afrikaanse Akademie vir Wetenskap en Kuns). Potchefstroom. 16 p. (Ongepubliseer.)

VERSTRAETE, M. & VERHAEGHE, R. 1991. The physiological mechanisms of blood coagulation and fibrinolysis. **Advances in contraception**, 7(Suppl. 3):244-258.

VORSTER, H.H. 1987. Sommige fisiologiese effekte van dieetvesel met besondere verwysing na die plasmastollingsfaktore. Potchefstroom : PU vir CHO. (Proefskrif - D.Sc.) 345 p.

- VORSTER, H.H. 1993. Die insulienresptor: 'n sleutel tot die voorkoming en behandeling van insulienweerstand. (In 13e Wetenskapweek vir uitsoekleerlinge. PU vir CHO : Potchefstroom. 27 Sep. - 1 Okt. p.78-85.)
- VORSTER, H.H., BADENHORST, C., BARNARD, H.C., WALKER, A.R.P., KRUGER-LOCKE, M.M. & VAN JAARSVELD, P. 1989. Effects of weight reduction on plasma fibrinogen levels and other metabolic variables in obese women. *South African journal of clinical nutrition*, 2(2):8-13.
- VORSTER, H.H., KRUGER, H.S., FRYLINCK, D., BOTHA, B.J., LOMBAARD, W.A. & DE JAGER, J. 1985. Physiological effects of the dietary fibre component konjac-glucomannan in rats and baboons. *Journal of plant foods*, 6:263-274.
- VORSTER, H.H. & VENTER, C.S. 1993. Why fibrinogen should be measured as part of the cardiovascular heart disease risk profile. *South African medical journal*, 83:309-310, May.
- VORSTER, H.H. & VENTER, C.S. 1994. Fibrinogen - a cardiovascular risk factor. *Cardiovascular journal of South Africa*, 5(3):117-124, Jun.
- VORSTER, H.H., VENTER, C.S., SILVIS, N., VAN EEDEN, T.S., HUISMAN, H.W. & WALKER, A.R.P. 1988a. Dietary influences on haemostasis may affect risk for coronary heart disease. *South African journal of science*, 84:289-292, May.
- VORSTER, H.H., VENTER, C.S., VAN EEDEN, T.S., SILVIS, N., HUISMAN, H.W., VAN RYSSSEN, J.C.J. & WALKER, A.R.P. 1988b. Benefits of supplementation of the current recommended diabetic diet with gel fibre. *International clinical nutrition review*, 8(3):140-146.
- WAKEFIELD, T.W., WROBLESKI, S.K., SARPA, M.S., TAYLOR, F.B. Jr., ESMON, C.T., CHENG, A. & GREENFIELD, L.J. 1991. Deep venous thrombosis in the baboon: an experimental model. *Journal of vascular surgery*, 14(5):588-598, Nov.
- 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, Aug.
- WALKER, M.L., SCHWARTZ, S.M., WILSON, M.E. & MUSEY, P.I. 1984. Estimation of body fat in female rhesus monkeys. *American journal of physical anthropology*, 63:323-329.
- WASSER, S.K., THOMAS, R., NAIR, P.P., GUIDRY, C., SOUTHERS, J., LUCAS, J., WILDT, D.E. & MONFORT, S.L. 1993. Effects of dietary fibre on faecal steroid measurements in baboons (*Papio cynocephalus*). *Journal of reproduction and fertility*, 97(2):569-574, Mar.
- WATANABE, T., HORIE, S., YAMADA, J., ISAJI, M., NISHIGAKI, T., NAITO, J. & SUGA, T. 1989. Species differences in the effects of bezafibrate, a hypolipidemic agent, on hepatic peroxisome-associated enzymes. *Biochemical pharmacology*, 38(2):367-371.
- WENE, J.D., BARNWELL, G.M. & MITCHELL, D.S. 1982. Flavor preferences, food intake, and weight gain in baboons (*Papio sp.*). *Physiology and behavior*, 28:569-573.
- WEST, K.M., AHUJA, M.M.S., BENNETT, P.H., CZYZYK, A., MATEO DE ACOSTA, O., FULLER, J.H., GRAB, B., GRABAUSKUS, V., JARRETT, J., KOSAKA, K., KEEN, H., KROWLESKI, A.S., MIKI, E., SCHLIACK, V., TEUSCHER, A., WATKINS, P.J. & STOBER, J.A. 1983. The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other risk factors as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. *Diabetes care*, 6(4):361-369, Jul.
- WHITEN, A., BYRNE, R.W., BARTON, R.A., WATERMAN, P.G. & HENZI, S.P. 1991. Dietary and foraging strategies of baboons. *Philosophical transactions of the Royal Society of London, [Biol]*, 334(1270):187-195.

WILHELMSSEN, L., SVÄRDSUDD, 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.

WILLIAMS, J.F. & OLEFSKY, J.M. 1990. Defective insulin receptor function in down-regulated HepG2 cells. **Endocrinology**, 127(4):1706-1717, Oct.

WILLIAMS-BLANGERO, S. & RAINWATER, D.L. 1991. Variation in Lp(a) levels and apo(a) isoform frequencies in five baboon subspecies. **Human biology**, 63(1):65-76, Feb.

WISKER, E. & FELDHEIM, W. 1990. Metabolizable energy of diets low or high in dietary fiber from fruits and vegetables when consumed by humans. **Journal of nutrition**, 120:1331-1337.

WISSLER, R.W. 1991. Update on the pathogenesis of atherosclerosis. **American journal of medicine**, 91(18):3S-9S, Jul. 31.

XAVIER PI-SUNYER, F. 1994. Obesity. (In Shils, M.E., Olson, J.A. & Shike, M., eds. *Modern nutrition in health and disease*. 8th ed. Philadelphia : Lea & Febiger. p.984 -1005.)

YAARI, S., DOLDBOURT, U., EVEN-ZOHAR, S & NEUFELD, H.N. 1981. Associations of serum high density lipoprotein and total cholesterol with total, cardiovascular, and cancer mortality in a 7-year prospective study of 10 000 men. **Lancet**, 1(8228):1011-1015, May 9.

YARNELL, J.W., BAKER, I.A., SWEETNAM, P.M., BAINTON, D., O'BRIEN, J.R., WHITEHEAD, P.J. & ELWOOD, P.C. 1991. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. **Circulation**, 83(3):836-844.

YIU, T., OGAWA, K. & SARKO, A. 1992. Molecular and crystal structure of konjac glucomannan in the mannan II polymorphic form. **Carbohydrate research**, 229:41-55.

YONG, K., COHEN, H., KHWAJA, A., JONES, H.M. & LINCH, D.C. 1991. Lack of effect of granulocyte macrophage and granulocyte colony-stimulating factors on cultured human endothelial cells. **Blood**, 77:1675-1680.

YOSHIDA, M., SAWA, J., HOZUMI, T., MIMOTO, H., ISHIDA, Y., KAZUMI, T., DOI, K. & BABA, S. 1991. Effects of long-term high-fiber diet on macrovascular changes and lipid and glucose levels in STZ-induced diabetic SD rats. **Diabetes research and clinical practice**, 13(3):147-152, Sep.

YOSHIKUNI, Y., CHOKAI, S., OZAKI, T., YOSHIDA, H., NAKANE, M. & KUWABARA, K. 1988. Hypolipidemic effect of NS-1 and other related drugs in rhesus monkeys. **Atherosclerosis**, 74(1-2):149-156.

YOUNG, D.S. 1987. Implementation of SI units for clinical laboratory data. **Annals of internal medicine**, 106(1):565-580, Jan.

YOUNG, S.G. 1990. Recent progress in understanding apolipoprotein B. **Circulation**, 82(5):1574-1591, Nov.

ZIMMET, P.Z. 1993. Hyperinsulinemia - how innocent a bystander? **Diabetes care**, 16(Suppl. 3):56-70, Dec.