

**DIE INVLOED VAN DIEETCHOLESTEROL OP SERUMLIPIEDE,  
LEWERCHOLESTEROL  
EN PLASMAFIBRINOGEN BY DIE HOMOSIGOTIESE MAER ZUCKERROT**

**MARIA M. LOCKE (B.Sc. HONNS.)**

Verhandeling goedgekeur as gedeeltelike voldoening aan die  
vereistes vir die graad **MAGISTER SCIENTIAE** in **FISIOLOGIE**  
aan die  
**Potchefstroomse Universiteit vir Christelike Hoër Onderwys**

**Studieleier: Dr. Hester H. Vorster**

**Potchefstroom**

**1989**

Opgedra aan my man

Willem

## ABSTRACT

The effects of dietary cholesterol in the form of egg yolk or pure cholesterol (with and without bile acid additions) on serum and liver lipids as well as plasma fibrinogen levels, were examined in homozygous lean Zucker rats against a background semi-synthetic Western diet (SSW-diet).

In the literature survey (chapter 2) a review of the comprehensive literature on dietary cholesterol's effect on serum lipids indicated that the association of dietary cholesterol with serum cholesterol levels and the pathogenesis of atherosclerosis is still unclear.

Recent epidemiological studies have indicated plasma fibrinogen as a major risk factor for the development of coronary heart disease (CHD). Clinical as well as experimental studies on animal models support these observations, but little is available on factors which influence plasma levels or regulate the synthesis and secretion of fibrinogen. Therefore, the effect of dietary cholesterol on plasma fibrinogen levels was examined to test the possibility that the association between dietary cholesterol and CHD may be mediated through an effect of cholesterol on plasma fibrinogen.

Fifty lean Zucker rats of the same age were randomly allocated to five groups (5 males and 5 females/group) which were fed the control and four experimental diets (egg yolk and pure cholesterol with and without bile acid additions) for 7-8 weeks. At the end of the experimental period the rats were sacrificed and serum and liver lipids, liver glycogen and plasma fibrinogen determined by standardized methods.

The results showed that feeding of the experimental diets (except the egg yolk diet) resulted in significantly higher total serum cholesterol levels. All the diets significantly increased liver total lipids, cholesterol and glycogen, as well as plasma fibrinogen.

The conclusion was reached that dietary cholesterol increases plasma fibrinogen levels of this rat model. The mechanism(s) are not clear, but based on recent evidence in the literature, possible mechanism(s) are suggested. The study indicates that the association of dietary cholesterol

and CHD, in spite of a lack of association between dietary cholesterol and serum cholesterol reported in some epidemiological studies, may be explained by the observed effect of dietary cholesterol on plasma fibrinogen levels.

It is recommended that before scientifically based recommendations regarding the intake of dietary cholesterol can be made, this effect of dietary cholesterol should be examined in humans. Such a study is already in progress.

## INHOUDSOPGAWE

HOOFSTUK 1	1
INLEIDING	1
HOOFSTUK 2	3
LITERATUUROORSIG	3
2.1 Serumlipiede	3
2.1.1 Inleiding	3
2.1.2 Serumcholesterol	5
2.1.3 Triasielgliserole (TG)	11
2.1.4 Lipoproteïene	13
2.1.5 Dieetfaktore wat serumlipiede beïnvloed	23
2.1.6 Omgewingsfaktore wat serum- of plasmalipiede beïnvloed	47
2.2 Serumproteïene	50
2.2.2 Albumien	51
2.2.3 Fibrinogeen	52
2.3 Lewerlipiede	63
2.4 Lewerglikogeen	64
2.5 Samevatting en motivering vir die gebruik van die rot as proefdier	67
HOOFSTUK 3	71
METODES	71
3.1 Studie-ontwerp en proefdiere	71
3.2 Dieetbehandelings	71
3.3 Protokol	76
3.4 Eksperimenteel	77
3.4.1 Serumlipiede	77
3.4.2 Serumproteïene	79
3.4.3 Lewerlipiede	79
3.4.4 Lewerglikogeen	80
3.4.5 Stollingsfaktore	81
3.5 Koëffisiënte van variasie%(K V)	81
3.6 Statistiese metodes	81
HOOFSTUK 4	83
RESULTATE	83
4.1 Inleiding	83
4.2 Massaveranderinge	84

4.3	Serumlipiede	86
4.4	Serumproteïene	92
4.5	Lewerglikogeen	95
4.6	Lewerlipiede	96
4.7	Plasmafibrinogeen	98
4.8	Samevatting van resultate	100
4.8.1	Kontrolegroep	100
4.8.2	Eiergeelbyvoegings	102
4.8.3	Suiwercholesterolbyvoegings	102
4.8.4	Galsoutbyvoegings	103
HOOFSTUK 5		105
RESULTAATBESPREKING		105
5.1	Inleiding	105
5.2	Veranderinge in die lipiedmetabolisme	105
5.3	Veranderinge in plasmafibrinogeen	111
HOOFSTUK 6		115
GEVOLGTREKKING EN AANBEVELINGS		115
BYLAAG 1		117
BEDANKINGS		123
BIBLIOGRAFIE		125

## AFKORTINGS

ACAT	asielkoënsiem-A-cholesterolasieltransferase
AMP	Adenosienmonofosfaat
Apo	Apoproteïene
ATP	Adenosientrifosfaat
ATPase	Adenosientrifosfatase
BM	Boehringer Mannheim
dl	desiliter
E	Eiergeelgroep
E + G	Eiergeel-plus-galsoutgroep
g	gram
g/l	gram/liter
HDL	hoë-digheidslipoproteïen
HDL-C	hoë-digheidslipoproteïencholesterol
HMG-KoA	3-hidroksi-3-metielglutarielkoënsiem-A
IDL	intermediêre-digheidslipoproteïen
K	Kontrolegroep
Kat. no.	Katalogus nommer
kg	kilogram
KHS	Koronêre hartvatsiekte
kJ	kilojoule
l	liter
LCAT	lesitiencholestrol-asieltransferase
LDL	lae-digheidslipoproteïen
LDL-C	lae-digheidslipoproteïencholesterol
µg	mikrogram
mg	milligram

mg/dl	milligram per desiliter
mg/kg	milligram per kilogram
MJ	megajoule
ml	milliliter
MM	molekulêre massa
mmol/l	millimole per liter
MOV	mono-onversadigde vetsure
n	aantal
PCMB	p-choloromerkuribenzoaat
PGE <sub>1</sub>	prostaglandien E <sub>1</sub>
PGI <sub>2</sub>	prostasiklien
POV	poli-onversadigde vetsure
P/V-verhouding	poli-onversadigde-, versadigde vetsuurverhouding
SA	standaardafwyking
SC	suiwercholesterolgroep
SC + G	suiwercholesterol-plus-galsoutgroep
TC	totale serumcholesterol
TG	triasielgliserole
TP	totale serumproteïene
VLDL	baie-laedigheidslipoproteïen
VLDL-C	baie-laedigheidslipoproteïencholesterol
VVS	versadigde vetsure
WHO	World Health Organization

## HOOFSTUK 1

### INLEIDING

Resente navorsing oor die lipiedmetabolisme word hoofsaaklik gemotiveer en sentreer om die verwantskap tussen lipiede en koronêre hartvatsiekte (KHS). KHS is 'n komplekse siekte waarvan die etiologie beïnvloed word deur genetiese, fisiologiese, psigologiese en omgewingsfaktore. Aangesien daar geen eenvoudige toets is waarmee die ontwikkeling of teenwoordigheid van dié siekte voorspel kan word nie, word 'n voorspelling gemaak aan die hand van risikofaktore. Die algemeen-aanvaarde belangrike risikofaktore vir die voorspelling van KHS is hipercholesterolemie, hipertensie en die rook van sigarette (Bierman, 1985; Kritchevsky, 1986). Resente epidemiologiese studies, soos die "Northwick Park Heart Study" het aangetoon dat hiperkoaguleerbaarheid, en veral verhoogde plasma fibrinogeen en faktor VII-vlakke ook as belangrike risikofaktore vir KHS beskou kan word (Meade et al., 1986).

Verskeie korttermynstudies het aangetoon dat daar 'n individuele variasie in serumcholesterol is wanneer die inname van dieetcholesterol in die vorm van eiers verhoog word. Die voedingsnavorsingsgroep van die PU vir CHO, wat uit fisioloë en dieetkundiges bestaan, het in drie afsonderlike studies op swart-, kleurling- en blanke proefpersone wat 'n lae, middelmatige en hoë-vetinname en 'n poli-onversadigde-, versadigde vetsuurverhouding (P/V-verhouding) kleiner as een gehad het, aangetoon dat 'n gebruikelike hoë cholesterolinname in die vorm van eiers, nie serumcholesterolvlakke verhoog nie (Vorster, 1987a). Die navorsers het aanvanklik gemeen (met die studies op swartes en kleurlinge), dat die lae-vetinname of die P/V-verhouding van hierdie proefpersone se dieet teen 'n hipercholesterolemiese effek van dieetcholesterol beskerm. Die studie op die blanke proefgroep, wat 40% van hulle energie as vet ingeneem het, het egter getoon dat ander meganismes betrokke is. Vorster et al. (1987b) het in die studie op swart proefpersone aangetoon dat 'n Westerse dieet plasmafibrinogeenvlakke verhoog, en dus die risiko vir KHS langs hierdie weg mag verhoog. In reaksie op die studie van Vorster et al. (1987b),

beweer Kushi (1988) dat 'n hoë-cholesterolinname moontlik verantwoordelik was vir die betekenisvolle hoër gemiddelde fibrinogeenvlakke van die groep proefpersone wat 'n meer\* verwesterde dieet ingeneem het. Faber et al. (1986) het ook aangetoon dat liggaamsbouers met 'n hoë eierinname nie verhoogde serumcholesterolvlakke gehad het nie.

Die doel van hierdie studie was dus eerstens om die invloed van 'n gebruiklike hoë eierinname op serumcholesterol te ondersoek. Tweedens is die invloed van 'n gebruiklike hoë eierinname op lewercholesterol ondersoek. Blum & Levy (1987) waarsku dat al verhoog cholesterolinname nie serumcholesterolvlakke nie, dit moontlik weefselcholesterol mag verhoog wat moontlik nadelig mag wees. Derdens, omdat hiperkoaguleerbaarheid, en veral verhoogde fibrinogeenvlakke as een van die belangrikste risikofaktore vir KHS beskou kan word (Meade et al., 1986), is die invloed van dieetcholesterol ook op plasmafibrinogeen ondersoek.

Omdat die invloed van dieetcholesterol op serum- en lewercholesterol vergelyk is, is daar van rotte as model gebruik gemaak. Die rot is 'n maklik-bekombare proefdier. Dit is egter bekend dat die rot weerstandbiedend teen dieeteffekte op serumcholesterolvlakke is, waarskynlik as gevolg van 'n gebrek aan 'n galblaas. Hierdie probleem is oorbrug deur 'n galsout in die dieet in te sluit.

Die aktualiteit van die studie lê daarin dat dit meer inligting kan verskaf wat die aanbevelings oor eierinname by al die Suid-Afrikaanse bevolkingsgroepe mag beïnvloed. Eiers is 'n relatiewe goedkoop bron van 'n hoë-kwaliteit proteïen en 'n ryk bron van vitamien en minerale. Om 'n beperking op eierinname te regverdig vereis oortuigende bewyse dat 'n gebruiklike hoë inname van dieetcholesterol in die vorm van eiers (> 300 mg/dag) 'n bydrae tot verhoogde serumcholesterol en/of verhoogde risiko tot KHS lewer. Eiers kan by veral die minder bevoorregte bevolkingsgroepe 'n belangrike rol in die inname van 'n gebalanseerde dieet speel. Omgekeerd, 'n beperking van dieetcholesterolinname in die vorm van eiers, tot minder as 300 mg cholesterol/dag moet ondersteun word deur voldoende bewyse dat dit bydra om serumcholesterol en/of die risiko van KHS laag te hou.

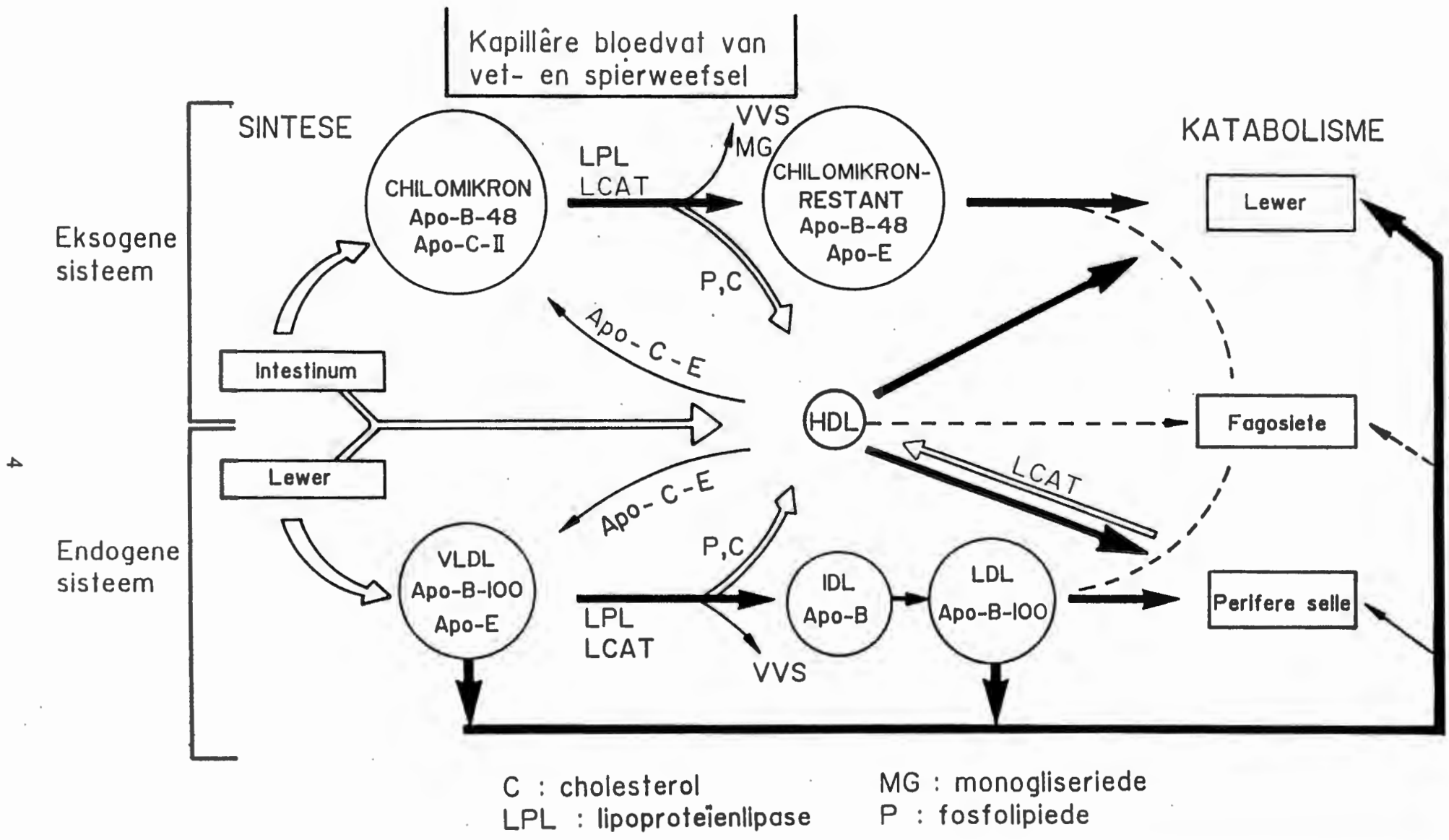
## HOOFSTUK 2

### LITERATUUROORSIG

#### 2.1 SERUMLIPIEDE

##### 2.1.1 Inleiding

Lipiede is wateronoplosbare molekule (Styer, 1981), omdat die atome aanmekaar gebind is deur nie-polêre kovalente bindings (Vander et al., 1980). Lipiede bestaan hoofsaaklik uit waterstof- en koolstofatome (Vander et al., 1980). Lipiede moet aan proteïene bind voordat dit in die bloedstroom vervoer kan word. Hierdie proteïenkomponent bestaan uit peptiedkettings, bekend as apoproteïene. Triasielgliserole (TG), cholesterol en fosfolipiede, elk teenwoordig in verskillende hoeveelhede, vorm die lipiedkomponent van die lipoproteïenpartikel (Davidson et al., 1979). In figuur 2.1 word die metabolisme van lipoproteïene in die liggaam skematies voorgestel. Die algemene eienskappe en omset van cholesterol en TG sal vervolgens kortliks bespreek word, waarna aandag aan die lipoproteïene gegee sal word.

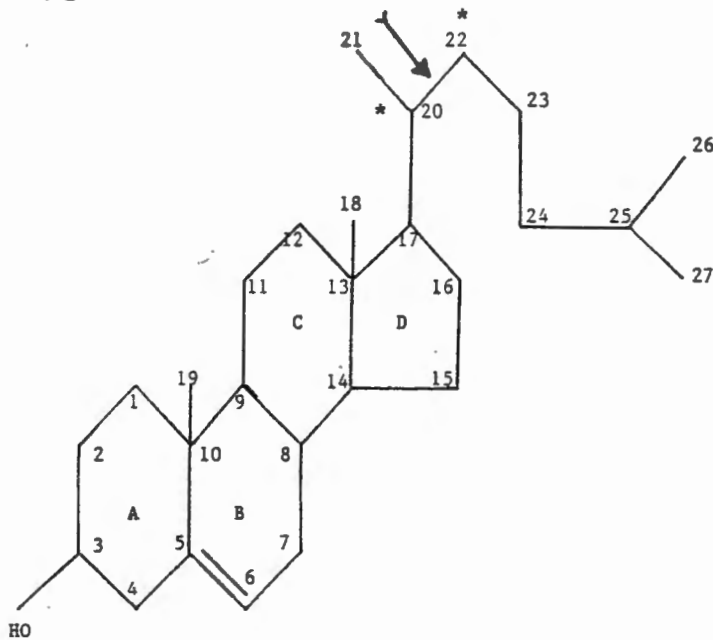


FIGUUR 2.1 METABOLISME VAN LIPOPROTEÏENE (Silvis, 1986)

### 2.1.2 Serumcholesterol

Die onderstaande bespreking oor cholesterolomset en -metabolisme, fokus op feite wat vir die mens bekend is. Spesieverskille kom wel voor en sal in die resultaatbespreking (hoofstuk 5) genoem word.

Cholesterol is 'n onversadigde aromatiese alkohol wat struktureel verwant is aan die steroïedhormone. Cholesterol kom in verskillende diereweefsel in die ongebonde vorm voor, sowel as in die vorm van esters van verskeie vetsure (figuur 2.2). Cholesterol is 'n belangrike deel van selmembrane: sonder cholesterol in die membraan, kan selle nie normaal funksioneer nie. Senuweeweefsel, gal en sekere galstene bevat groot hoeveelhede cholesterol (Brink, 1988; West, 1985). Die cholesterol in die plasma (serum) kom in kombinasie met lipiede en proteïene as lipoproteïenpartikels voor (Levy, 1981). Die fraksie wat deur lae-digtheidslipoproteïen (LDL) vervoer word, toon 'n positiewe korrelasie met KHS, terwyl hoë-digtheidslipoproteïen (HDL)-cholesterol as 'n beskermende faktor beskou word (Miller, 1989). Serumwaardes vir totale cholesterol van 4.0 tot 5.7 mmol/l word deur die meeste outoriteite as normaal aanvaar ("Pooling Project", 1978). Normale reikwydtes vir verskillende risikoklasse en ouderdomsgroepe is onlangs vir Suid-Afrika gepubliseer (Rossouw et al., 1988) en word in figuur 2.3 en in tabel 2.1 opgesom.

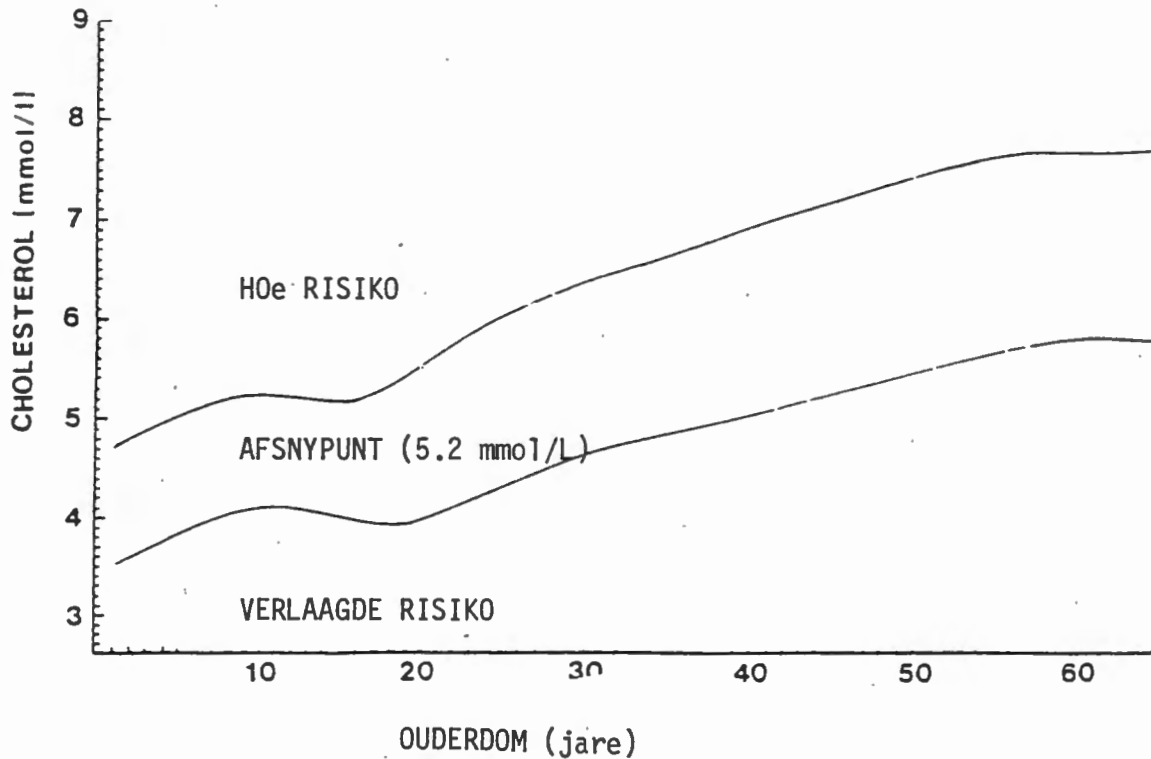


FIGUUR 2.2 STRUKTUUR VAN CHOLESTEROL (West, 1985)

Cholesterolomset in die liggaam word deur Quarfordt (1977) soos volg opgesom:

- Inname en absorpsie van dieetcholesterol,
- endogene sintese van cholesterol,
- verspreiding van cholesterol na die verskillende liggaamswefsels,
- uitruiling van cholesterol tussen die cholesterolpoele, en
- uitskeiding van suur- en neutrale sterole

Volgens Applebaum-Bowden (1984) sluit cholesterolomset die interaksie van cholesterolinname, -absorpsie, -sintese, -opberging en -uitskeiding in.



FIGUUR 2.3 OUDERDOM-SPESIFIEKE REIKWYDTE VIR SERUM-CHOLESTEROL VAN BEIDE GESLAGTE GEKOMBINEER (Rossouw et al., 1988)

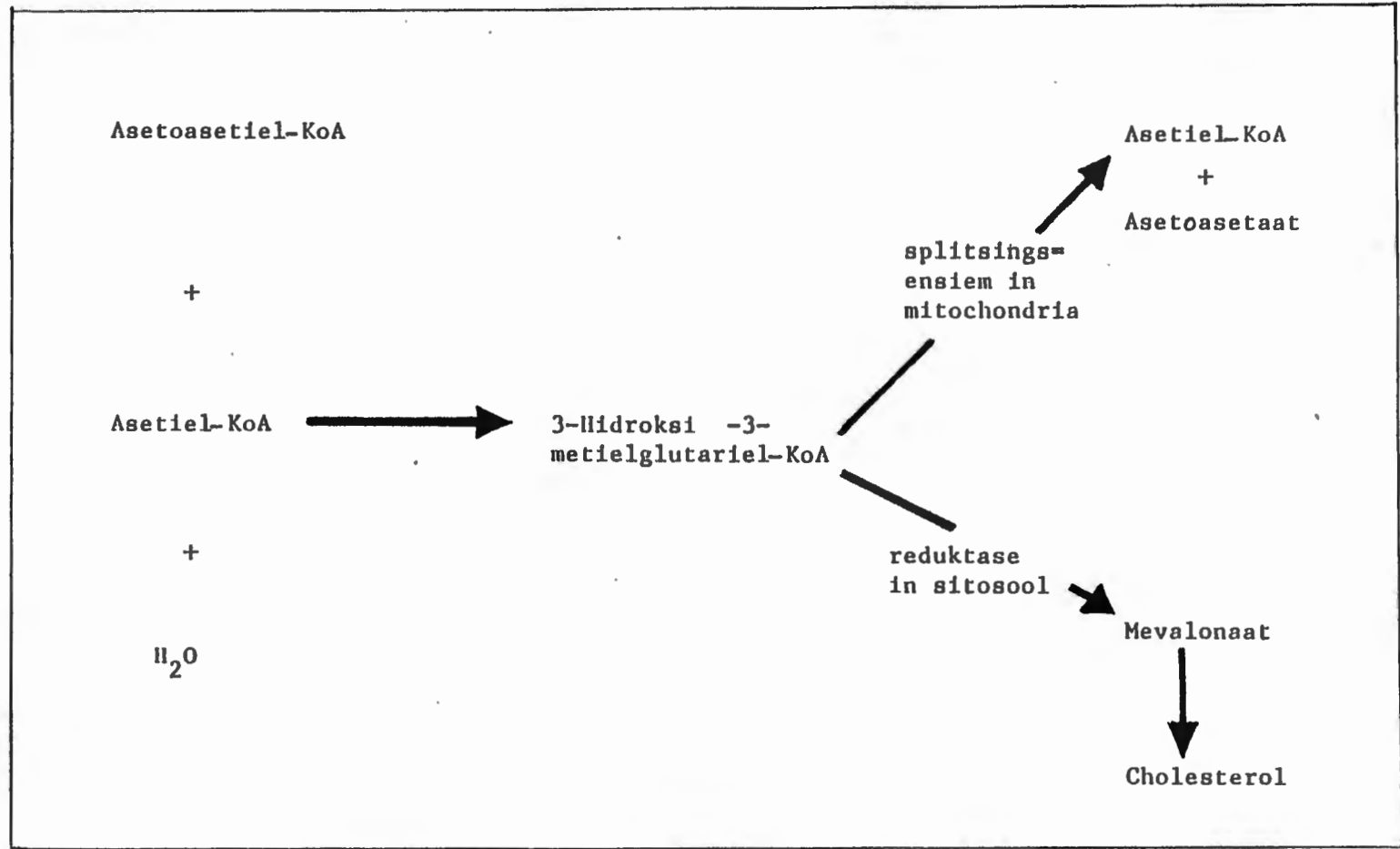
TABEL 2.1 OUDERDOM-SPE-SIFIEKE REIKWYDTE-S VIR SERUM-CHOLESTEROL

BRON	OUDERDOM (jaar)	NORMALE SERUM- CHOLESTEROL (mmol/l)	AFSNYPUNT (mmol/l)	HOë-RISIKO SERUMCHO- LESTEROL (mmol/l)
"National In- stitutes of Health", 1986	20-29		> 5.2	> 5.7
	30-39		> 5.7	> 6.2
	> 40		> 6.2	> 6.7
Berger en Marais, 1987	2-19	3.0-4.4	4.4-5.2	> 5.2
	20-29	3.5-5.2	5.2-5.7	> 5.7
	30-39	3.8-5.7	5.7-6.2	> 6.2
	> 40	4.3-6.2	6.2-6.7	> 6.7
"National Heart, Lung and Blood Institute,		> 5.2	5.2-6.2	≥ 6.2
Rossouw et al., 1988			5.2	≥ 6.2

Figuur 2.4 gee 'n opsomming van die hoofstappe betrokke in die metabolisme van serumcholesterol. Daar is twee hoofbronne van cholesterolwins: dieet en sintese in die liggaam; en twee hoofbronne van verlies: ekskresie in die feses en katabolisme na galsure wat na 10-15 enterohepatiese siklusse ook in die feses uitgeskei word. Daar is heelwat homeostatiese kontrolepunte in hierdie sisteem. Die belangrikste is dat cholesterol sintese in die lewer beheer word deur 'n negatiewe-terugkoppelingsreaksie; 'n verhoogde inname van cholesterol inhibeer hepatiese sintese. Kontrasterend, wanneer dieet-cholesterol verlaag, verhoog hepatiese sintese (Vander et al. 1980).

Die cholesterol wat in die bloed voorkom, verteenwoordig die cholesterol wat uit die spysverteringskanaal (SVK) geabsorbeer is (eksogene cholesterol), asook die endogene cholesterol wat in die liggaamselle gesintetiseer word (Guyton, 1986). Vette in die SVK moet eers afgebreek word in klein partikels voordat dit verteer en geabsorbeer kan word (Davidson et al., 1979). Die absorpsie van cholesterol word deur verskeie faktore beïnvloed, naamlik:

- die hoeveelheid cholesterol in die dieet (Sanghvi et al., 1985) (beskikbare inligting dui aan dat die hoeveelheid cholesterol in die dieet 'n bepalende faktor is wat cholesterolabsorpsie beïnvloed),
- die aantal miselle teenwoordig (die aantal miselle word deur die vetinhoud van die dieet bepaal)(Zeman, 1984),
- die grootte van die galsoutpoel,
- 'n verhoging in die intestinale deurgangstyd, (hoe langer, hoe meer cholesterol word geabsorbeer),
- 'n verlaging in die sekresie van pankreaslipase, ('n tekort aan pankreaslipase op die mukosa om cholesterol te esterifiseer),
- tiroïedhormone,
- plantaardige voedsel, wat B-sitosterol, kampesterol en stigmasterol bevat (Sanghvi et al., 1985),
- die tipe vet in die dieet (Kritchevsky, 1986),
- cholesterol sintese (Sanghvi et al., 1985) en
- ekskresie van neutrale sterole en galsure (Sanghvi et al., 1985).



FIGUUR 2.4 METABOLISME VAN CHOLESTEROL (Vander et al., 1980)

Cholesterol word gesintetiseer vanaf asetielkoënsiem-A (asetiel-koA). Die eerste stap in die sintese van cholesterol is die vorming van isopenteniël-pirofosfaat vanaf asetiel-koA. Hierdie reeks reaksies begin met die vorming van 3-hidroksi-3-metielglutariël-koA vanaf asetiel-koA en asetoasetiel-koA. 3-Hidroksi-3-metielglutariël-koënsiem-A (HMG-koA) kan omvorm word na mevalonaat (Figuur 2.4). Koënsiem-A is teenwoordig in die sitosool van die mitochondria van lewerselle. Die sintese van mevalonaat is die belangrikste stap in cholesterol sintese (Stryer, 1981).

Cholesterol sintese word deur verskeie faktore beheer en deur 'n omsettingsmeganisme gereguleer:

- Die lipoproteïen oorblyfsels, nadat TG van die chilomikron verwyder is, is die sterkste inhibeerders van cholesterol sintese (Zeman, 1984):
- Die totale energie-inname beïnvloed ook cholesterol sintese (Coetzee et al., 1984 en Zeman, 1984). Oormatige totale energie-inname hetsy van alkohol, vette, proteïene of koolhidrate, veroorsaak verhoogde sintese van TG en soms van cholesterol in die lewer (Coetzee et al., 1984).

Die cholesterol word in die liggaam soos volg aangewend (Zeman, 1984).

- 200-400 mg van die totale cholesterol kan daaglik deur die lewer gehidroliseer en die vrye cholesterol benut word vir die vervaardiging van galsure. Laasgenoemde beweeg dan in die enterohepatiese sirkulasie. Hierdie proses vind slegs in die lewer plaas,
- 800-1200 mg kan daaglik saam met gal in die spysverteringskanaal uitgeskei word,
- cholesterol kan in die lipoproteïene gesekreter word. Die lipoproteïene vervoer cholesterol na alle liggaamselle waar dit gebruik word vir die vorming van plasmamembrane, of na die endokriene kliere vir die sintese van steroïedhormone.

### 2.1.3 Triasielgliserole (TG)

TG staan ook bekend as neutrale vette (Stryer, 1981). Die meeste van die liggaamsvet is as neutrale vette (TG) in die liggaam aanwesig (Meyer, 1983). In die vetselle (adiposiete) maak TG ongeveer 95% van die selmassa uit (Davidson et al., 1979). Die vet in hierdie selle verteenwoordig die liggaam se hoofbron van gestoorde energie-verskaffende nutriënte wat afgebreek word vir energie wanneer die gebruiklike voedselinname nie genoegsaam is om die nodige energie te verskaf nie (Guyton, 1986).

Neutrale vette (TG) is opgebou uit 'n molekule gliserol wat met drie molekule vetsuur verester is (Meyer, 1983; Vander et al., 1980). Gliserol is 'n drie-koolstofmolekule, wat eintlik 'n koolhidraat is. 'n Vetsuur bestaan uit 'n ketting koolstofatome (kettinglengtes 2 tot 22) met 'n karboksielgroep aan die een punt. 'n Vetsuur is gebind aan elk van die drie hidroksielgroepe van gliserol (Vander et al., 1980). Vetsure kan versadig (geen dubbelbindings in struktuur), mono-onversadig (een dubbelbinding) of poli-onversadig (twee of meer dubbelbindings) wees.

Die primêre plek van akkumulering van TG is die sitoplasma van vetweefsel. Druppels TG smelt saam om 'n groot globule te vorm. Hierdie globule vorm die grootste gedeelte van die volume van die vetsel (Stryer, 1981). Meyer (1983) som die funksie van TG soos volg op:

- Energiemetabolisme (vetsure)
- Gekonsentreerde bergvorm van energie
- Isoleermateriaal

Vetweefsel is gespesialiseer vir die sintese en storing van TG en vir die vinnige mobilisering van energiemolekule wat na ander weefsels deur die bloed vervoer word. Gestoorde TG word gehidroliseer deur die sikliese-AMP-afhanklike-lipase ensiem (Stryer, 1981).



Dieet-TG word gedeeltelik deur pankreaslipase in die spysverteringskanaal gehidroliseer en dan in die spysverteringskanaalmukosa geheresterifiseer. Die TG word dan vervoer na die bloed via die limfiese stelsel in die vorm van chilomikrone (Davidson et al., 1979). Tabel 2.2 gee die aanbevole normale serumwaardes van TG soos aanbeveel word deur verskeie outoriteite. Die verwantskap tussen plasma-(serum) TG-vlakke en KHS is nog kontroversieel. Die "National Institutes of Health Concensus Development Conference on Treatment of Hypertriglyceridemia" (1984) definieer definitiewe hipertriglisieridemie as 'n vastende plasma-(serum) TG-vlak wat 3.1 mmol/l oorskrei. Volgens hierdie organisasie reflekteer die plasma-(serum) TG-vlak die teenwoordigheid van sekere aterogeniese lipoproteïene.

**TABEL 2.2      NORMALE TG-VLAKKE SOOS AANBEVEEL DEUR VERSKEIE  
OUTORITEITE**

BRON	TG-WAARDE	
	OUERDOM	TG
1. "National Institutes of Health Concensus Development Conference on Treatment of Hypertriglyceridemia", 1984	Hierdie organisasie gee 'n reikwydte van 1.5-3.1 mmol/l	
2. Berger en Marais, 1987	2-19	< 1.4 mmol/l
	20-29	< 1.4 mmol/l
	30-39	< 1.7 mmol/l
	> 40	< 1.7 mmol/l
3. "European Atherosclerosis Society", 1987	Waardes > 2.3 mmol/l word as abnormaal beskou	

#### 2.1.4 Lipoproteïene

Lipoproteïene is groot partikels met 'n kern wat bestaan uit cholesterolesters en TG. Die kern word omring deur 'n dun laag vrye cholesterol, fosfolipiede en apolipoproteïene of apoproteïene (Zeman, 1984). Apoproteïene het verskeie funksies, onder andere:

- apoproteïene dien as ko-faktor vir ensieme (apo C-II vir lipoproteïenlipase en apo A-I vir lesitiencholesterol-asieltransferase (LCAT))
- apoproteïene dien as ligande vir interaksie met sellulêre reseptore,
- apoproteïene dien as uitruil-proteïene vir neutrale lipiede en
- apoproteïene is strukturele bestanddele van lipoproteïenpartikels (Sanghvi, 1985).

Die funksie van lipoproteïene is om TG, cholesterol en fosfolipiede na weefsels te vervoer. TG word in die spierweefsel geoksideer vir energie of vervoer na vetweefsel om gestoor te word (Brown & Goldstein, 1986). Cholesterol en fosfolipiede word vir selmembraansintese, hormoonsintese, ens. in selle gebruik (Meyer, 1983).

Lipoproteïene word op grond van hul digtheid geklassifiseer (Ernst et al., 1980). Die samestelling van die verskillende lipoproteïene wat in menslike serum (plasma) teenwoordig is, word in tabel 2.3 uiteengesit. Brown et al. (1981) som die bydrae van die verskillende lipoproteïene tot die ateroskleroseproses as volg op:

- Chilomikrone: neutraal
- Intermediêre-digtheidslipoproteïen (IDL): dra by tot aterosklerose as vlakke in die serum styg
- Lae-digtheidslipoproteïen (LDL): dra by tot aterosklerose as vlakke in die serum verhoog is
- Baie-lae-digtheidslipoproteïen (VLDL): neutraal
- Hoë-digtheidslipoproteïen (HDL): word met 'n verlaging in simptomatiese aterosklerose geassosieer.

Lipoproteïen	Bron	Deursnee	Digtheid (g/cm <sup>3</sup> )	SAMESTELLING						
				Totale proteïene (%)	Totale lipiede (%)	% van Totale Lipiede				
						TG	Fosfolipiede	cholesterol esters	Vrye cholesterol	Vrye vetsure
Chilomikrone	Intestinale mukosa	0.1-3.5 $\mu$ m	0.94	1-2	98-99	85-95	8	3	1	-
VLDL	Lewer, SvK	30-80nm	0.94-1.006	7-10	90-93	20-80	29	15	8	1
LDL	VLDL, chilomikrone	25-30nm	1.006 - 1.019	11	89	20	26	34	9	1
LDL	VLDL, chilomikrone	20nm	1.019- 1.063	21	70-79	13	28	48	10	1
HDL	Lewer, SvK	20nm	1.063 - 1.210	50	50	12	48	36	4	-

TABEL 2.3 DIE SAMESTELLING VAN DIE LIPOPROTEÏENE  
(Stryer, 1981 en West, 1981).

## CHILOMIKRONE

Chilomikrone is die hoofdraer van lipiede (Davidson et al., 1979). Chilomikrone word in die intestinale mukosa gevorm en via die lakteaalvate in die limf gesekreter (Grundy, 1983). Via die limfvate beland dit in die bloedstroom waar dit gemetaboliseer word (Brown et al., 1981). Chilomikrone is die grootste lipoproteïen (Stryer, 1981) en bestaan hoofsaaklik uit TG (85-95% van die gewig), omring deur 'n dun laag proteïene (1 tot 2% van die gewig) en fosfolipiede. Chilomikrone bevat ook nuut-geabsorbeerde cholesterol, hoofsaaklik in die estervorm (West, 1981). Chilomikrone is 0.1 tot 3.5  $\mu\text{m}$  in diameter (Vander et al., 1980) en het 'n baie lae digtheid ( $< 0.94 \text{ g/cm}^3$ ) (West, 1981). Chilomikrone het 'n baie kort leeftyd in die plasma (halfleefyd  $\pm 10$  minute) na die absorpsie van vet (West, 1981). Vetabsorpsie mag egter vir 3 ure na 'n maaltyd voorkom, afhangende van die samestelling van die maaltyd (Vander et al., 1980).

Chilomikrone bind aan die ensiem lipoproteïenlipase wat op die luminale oppervlak van die endoteelselle voorkom. Dié endoteelselle voer die kapillêre bloedvate van vet- en perifere weefsel uit. Apoproteïen-C-II ('n ko-faktor) (West, 1981) wat in chilomikrone voorkom, aktiveer lipoproteïenlipase (Brown et al., 1981).

Die TG in chilomikrone word binne 'n paar minute gehidroliseer deur die lipoproteïenlipase ensiem (Stryer, 1981). Namate die TG vrygestel word, krimp die chilomikrone in grootte en van die fosfolipiede en vrye cholesterol op die oppervlak word na HDL oorgedra (Zeman, 1984). Die oorblywende chilomikronrestant bevat nou cholesterolesters, Apo-B-48 en Apo-E (Brown et al., 1981). Die chilomikronrestante word via die bloedstroom na die lewer vervoer, waar die restante bind aan Apo-B- en Apo-E reseptore (op die hepatiese selle), waarna dit geïnternaliseer word deur middel van endositose en deur lisosome afgebreek word (Havel & Kane, 1982). Die cholesterolafbraakprodukte word in die vorm van galsure of ongeësterifiseerde cholesterol in die gal gestort (Brown et al., 1981).

## BAIE-LAEDIGTHEIDSLIPOPROTEÏEN (VLDL)

VLDL word primêr in die lewer gesintetiseer (Stryer, 1981) en 'n klein hoeveelheid (ongeveer 10% of minder) is van die spysverteringskanaal af-

komstig (West, 1981). VLDL varieer geweldig in grootte (30 tot 80 nm), hoofsaaklik as gevolg van 'n verskil in TG-inhoud (20 tot 80% van die gewig). VLDL se halfleeftyd in die plasma is ongeveer 60 minute (West, 1981).

Die lewer sintetiseer TG vanaf 'n oormaat koolhidrate en vette en bind dit met Apo-B-100 en Apo-E om VLDL te vorm, wat TG na die vetweefsel vir storing vervoer (Sanghvi et al., 1985). TG verlaat dus die lewer in die vorm van VLDL, wat 'n hoë omsettingstempo het (Brown et al., 1981). VLDL bind, net soos in die geval van chilomikrone, aan die ensiem lipoproteïenlipase (Brown & Goldstein, 1977). Deur middel van hierdie ensiem word TG in die kapillêre vate vrygestel. Namate die TG vrygestel word, verklein die VLDL-partikel, sy digtheid vergroot en die partikel word omgeskakel na die intermedieëre-digtheidslipoproteïene (IDL). Die oppervlakmateriaalrestante van VLDL (hoofsaaklik fosfolipiede en cholesterol) word oorgedra na HDL (Brown et al., 1981).

#### INTERMEDIêRE-DIGTHEIDSLIPOPROTEÏENE (IDL)

Soos hierbo genoem, word die nuutgevormde cholesterolesters aan IDL oorgedra. Apo-D is moontlik hiervoor verantwoordelik (Brown & Goldstein, 1977). Volgens Brown et al. (1981) bevat 'n IDL-partikel een molekule Apo-B-100 en 'n aantal Apo-E molekule. Die kern van IDL bestaan hoofsaaklik uit cholesterolesters, 'n enkellaag fosfolipied, ongeësterifiseerde cholesterol, en Apo-B op die oppervlak (Brown et al., 1981 en Brown & Goldstein, 1977). Sommige IDL-partikels word deur die lewer gekataboliseer sonder om na LDL verander te word (Brown et al., 1981).

Na lipolise verlaat IDL die kapillêre vate om terug te keer na die bloedsirkulasie. Die oorblywende TG en alle apoproteïene, behalwe Apo-B-100 word nou verwyder en LDL word gevorm (Brown et al., 1981). Laasgenoemde vind moontlik in die lewersinusoïedes plaas deurdat Apo-C met Apo-E-reseptore in die lewer bind. Die reaksie word moontlik gemaak deur lesitiencholesterol-asieltransferase, en is 'n negatiewe-terugkoppelingreaksie (Richard, 1982).

## LAE-DIGTHEIDSLIPOPROTEÏENE (LDL)

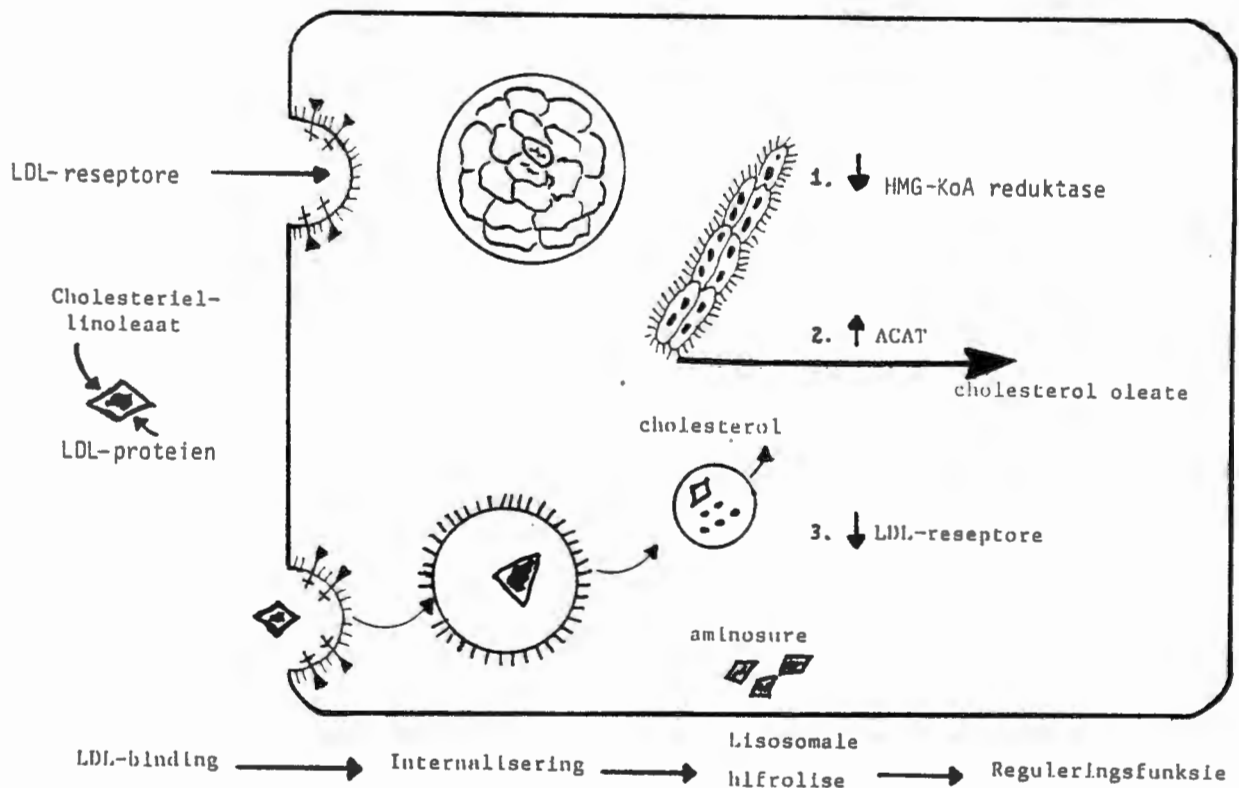
Volgens Robinson & Lawler (1988) en Oh (1985) toon LDL-C 'n positiewe korrelasie met koronêre hartvatsiektes. Die LDL-C partikel word wyd aanvaar as die belangrikste aterogene lipoproteïen (Oh, 1985). Die LDL-partikel is ongeveer 20 nm groot, en dra die meeste (twee-derdes) van die cholesterol in normale plasma (West, 1981).

In 'n oorsigartikel van Brown & Goldstein (1986) word die sellulêre opname van LDL as volg beskryf (Figuur 2.5):

- LDL bind aan spesifieke reseptore op die plasmamembraan van hepatiese en/of nie-hepatiese selle. LDL-reseptore versamel in bedekte putvormige dele van die selmembraan, wat klatrin bevat.
- Binne drie tot vyf minute na die vorming van 'n put, stulp dit in, ongeag of ligande aan reseptore gebind het of nie, om 'n bedekte endositiese vesikel te vorm. Kort nadat die endositiese vesikel gevorm het, dissosieer die klatrinbedekking en beweeg terug na die selmembraan.
- Hierdie vesikels (met LDL) verbind met lisosome. Die proteïenkomponent van LDL word gehidroliseer na vrye aminosure, en die cholesterolesters word deur 'n lisosoomsuurlipase gehidroliseer om cholesterol vry te stel.
- Die vrygestelde ongeësterifiseerde cholesterol kan dan vir membraanbiosintese aangewend word. Alternatiewelik, kan dit geheresterifiseer word vir storing binne-in die sel. Vrye cholesterol aktiveer asielkoënsiem-A-cholesterolasieltransferase (ACAT) om die cholesterol te esterifiseer en te stoor.

Die cholesterolinhoud van selle met 'n aktiewe LDL-weg word op twee maniere gereguleer:

1. Die vrygestelde cholesterol onderdruk die vorming van 3-hidroksi-3-metielglutarielkoënsiem-A-reduktase (HMG-KoA-reduktase). Hierdie ensiem is die tempo-bepalende ensiem in cholesterolbiosintese.
2. LDL-reseptore word deur 'n omsettingsmeganisme gereguleer. In fibroblaste, is die halfleeftyd van die LDL-reseptor ongeveer een dag.



FIGUUR 2.5 STAPPE IN DIE LDL-WEG (West, 1981)

Die tempo van LDL-katabolisme daal met verhoogde ouderdom as gevolg van 'n verlaagde aktiwiteit van LDL-reseptore. As die plasma-LDL-vlakke hoog is, kan LDL deur makrofages gedegradieer word. As dit met cholesterolesters oorlaai word, verander dit in skuimselle wat 'n komponent is van aterosklerotiese letsels.

'n Dieet hoog in totale vet, versadigde vetsure en moontlik ook cholesterol lei tot 'n verhoogde LDL-C vlak: as die plasma-LDL verhoog, raak die LDL-reseptore versadig. Die tempo van verwydering van LDL is proporsioneel tot die aantal reseptore; die aantal reseptore verlaag en plasma-LDL styg. Dit lei tot die opeenhoping van LDL-C in die plasma en die vorming van aterosklerose.

Die bloedcholesterolkonsentrasie is hoofsaaklik afhanklik van die sirkulerende LDL-konsentrasie. Volgens Coetzee & Van der Westhuizen (1984) word die LDL-konsentrasie bepaal deur beide die produksie en verwydering van LDL.

Die navorsing van Brown et al. (1981) het nie net die rol van die LDL-reseptor in lipoproteïenmetabolisme uitgewys nie, maar ook aangetoon dat persone met familiële hipercholesterolemie aangebore defekte in die LDL-reseptor het. Moontlike oorgeërfde gebreke van hierdie reseptor kan as volg opgesom word:

- Pasiënte toon 'n betekenisvolle verlaging in die fraksionele-katabolismetempo van plasma-(serum) LDL, omdat die lewer nie in staat is om LDL-reseptore te sintetiseer nie.
- Die lewer produseer moontlik twee tipes lipoproteïenreseptore;
  - (a) reseptore wat LDL en restante bind, en
  - (b) reseptore wat slegs chilomikronrestante bind.

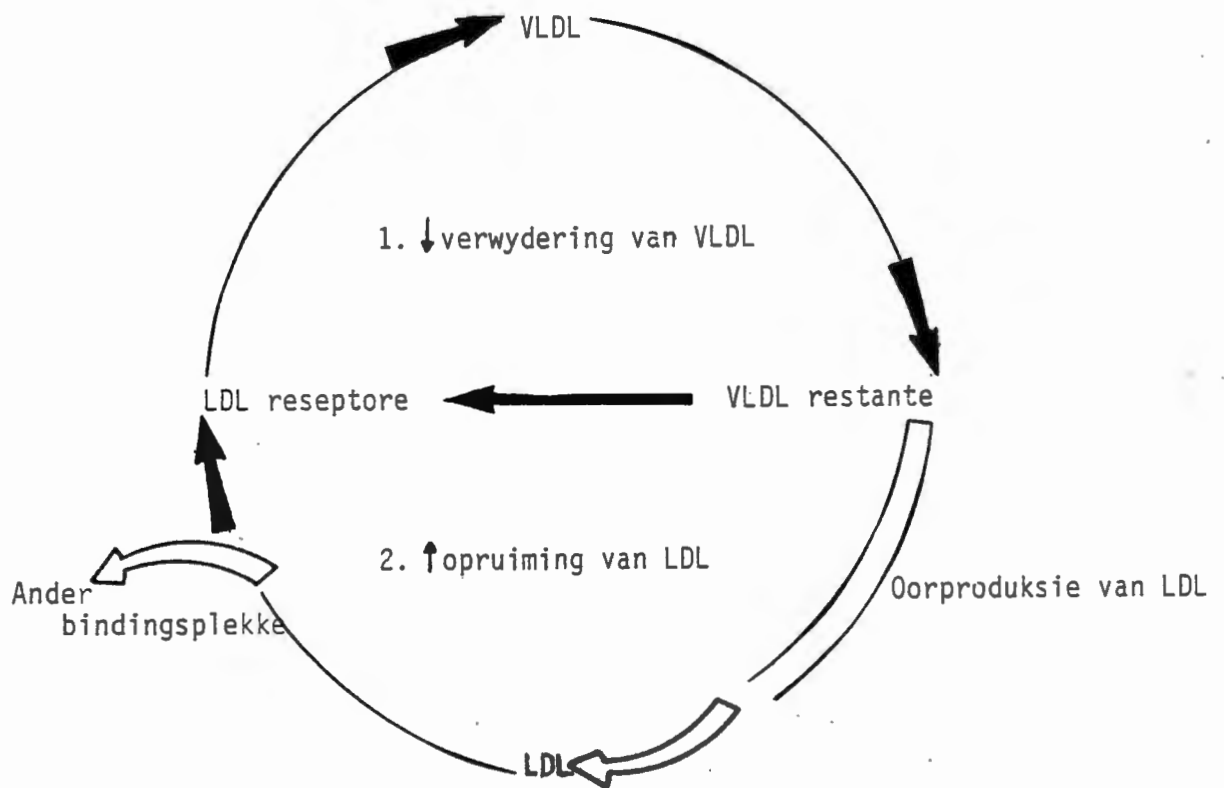
Volgens Grundy (1987) verlaag LDL-reseptore via 'n verhoging in dieetcholesterol en versadigde vetsure. Volgens Vega en Grundy (1987) het 'n verlaagde aktiwiteit van LDL-reseptore die volgende twee effekte op LDL-metabolisme (figuur 2.6):

- 'n verlaging in die verwydering van VLDL-restante, wat LDL oorproduksie veroorsaak, en
- 'n verlaagde opruimingsfraksie van LDL

Beide hierdie veranderinge veroorsaak verhoogde LDL-konsentrasies (Vega & Grundy, 1987). Tabel 2.4 gee die normale LDL-C soos aanbeveel deur verskeie outoriteite. Volgens Grundy (1987) akkumuleer plasma-(serum) LDL-C met 'n verlaging van die aantal hepatosiet-LDL-reseptore, as gevolg van 'n genetiese defek (familiële hipercholesterolemie) of verkeerde eetgewoontes.

TABEL 2.4 REIKWYDTES VIR LDL-C SOOS AANBEVEEL DEUR VERSKEIE OUTORITEITE

BRON	NORMALE LDL-C (mmol/l)	AFSNYPUNT (mmol/l)	HOë-RISIKO LDL-C (mmol/l)
Stone, 1981		< 3.2	
"National Heart, Lung and Blood Institute," 1988	3.4	3.4-4.1	4.1
Rossouw et al., 1988	2.8-3.4	4.5-5.2	>4.5->5.20



FIGUUR 2.6 DIE EFFEK VAN 'N VERLAAGDE AKTIWITEIT VAN LDL-RESEPTORE OP LDL-METABOLISME (Vega & Grundy, 1987)

## HOË-DIGTHEIDSLIPOPROTEÏENE (HDL)

HDL is die kleinste van die lipoproteïene (ongeveer 20 nm) met die grootste digtheid (1.063 tot 1.21 g /cm<sup>3</sup>). Ongeveer 50% van die gewig van 'n HDL-molekuul bestaan uit proteïene en 50% uit lipiede (West, 1981). HDL word in die lewer en spysverteringskanaal gesintetiseer (Brown et al., 1981). HDL-katabolisme vind hoofsaaklik in die lewer en niere plaas. HDL-reseptore kom op verskillende selle voor (Steinberg, 1984). HDL speel 'n sentrale rol in die regulering van lipoproteïen-katabolisme. Die vorming van HDL geskied gedeeltelik deur sy rol as ontvanger en skenker van lipiede en proteïene (Nestel, 1987). HDL funksioneer hoofsaaklik in die uitruiling van cholesterol en fosfolipiede en die esterifiseringreaksies in die plasma (Brown et al., 1981). Die belangrikste apoproteïene wat in HDL teenwoordig is, is Apo-A-I en Apo-A-II (Steinberg, 1984). HDL speel 'n belangrike rol in die sogenaamde "omgekeerde cholesteroltransport" (Sanghvi et al., 1985). Daar bestaan 'n negatiewe korrelasie tussen HDL-vlakke en die voorkoms van aterosklerose (Miller, 1989 ; "National Heart, Lung and Blood Institute, 1988; Steinberg, 1984).

Die HDL-partikel word nie as sodanig in die bloedstroom gesekreter nie, maar word in die plasma opgebou uit voorlopers vanaf die lewer, spysverteringskanaal, die ekstrahepatiese weefsel en ander lipoproteïene. Die cholesterol word geësterifiseer deur plasma-LCAT, waarna dit oorgedra word vanaf VLDL en IDL (Brown et al., 1981). As gevolg van dié ensiem se funksie, neem HDL geleidelik 'n sferiese konfigurasie aan (Steinberg, 1984).

Cholesterolesters vorm die kern van die HDL-molekuul. HDL neem dan weer cholesterol vanaf ander sirkulerende lipoproteïene en selmembrane op en sodoende word die opeenhoping van cholesterol in die perifere weefsel verhoed (Steinberg, 1984). HDL word dus as die vervoermedium vir oortollige cholesterol beskou (Zeman, 1984). Miller en Miller (1982) meen dat 'n verlaagde HDL-konsentrasie die ontwikkeling van aterosklerose versnel deur die terugvloei van cholesterol vanuit die arteriële wand te versteur. Tabel 2.5 gee die aanbevole HDL-C reikwydtes aan soos aanbeveel deur 'n aantal outoriteite. In die lig van die bewyse vir die negatiewe korrelasie tussen HDL-C en KHS (Williams et al., 1979), is dit belangrik dat TC verlaag sonder dat HDL-C fraksie of die persentasie TC wat deur HDL gedra word verlaag.

Volgens Castelli (1986) kan die hooforsake van verlaagde HDL-C soos volg opgesom word:

- Rook van sigarette
- Obesiteit
- Fisiese onaktiwiteit
- Androgene en verwante steroïede
  - \* androgene
  - \* anaboliese steroïede
- Beta-adrenergiese blokkeerders
- Hipertriglisieridemie
- Genetiese faktore
  - \* primêre hipo-alfalipoproteïenemie.

TABEL 2.5 NORMALE REIKWYDTE VAN HDL-C SOOS AANBEVEEL DEUR 'N AANTAL OUTORITEITE

BRON	HDL-C
1. "Framingham Study", 1986	1.2-1.4 mmol/l
2. "European Atherosclerosis Society", 1987	0.9 mmol/l
3. Stone, 1987	> 1.2 mmol/l
4. "NIH National Choleste- rol Education Program Adult Treatment Panel", 1988	0.9 mmol/l
5. "National Heart, Lung and Blood Institute", 1988	> 0.9 mmol/l
6. Rossouw et al., 1988	0.9-1.2 mmol/l

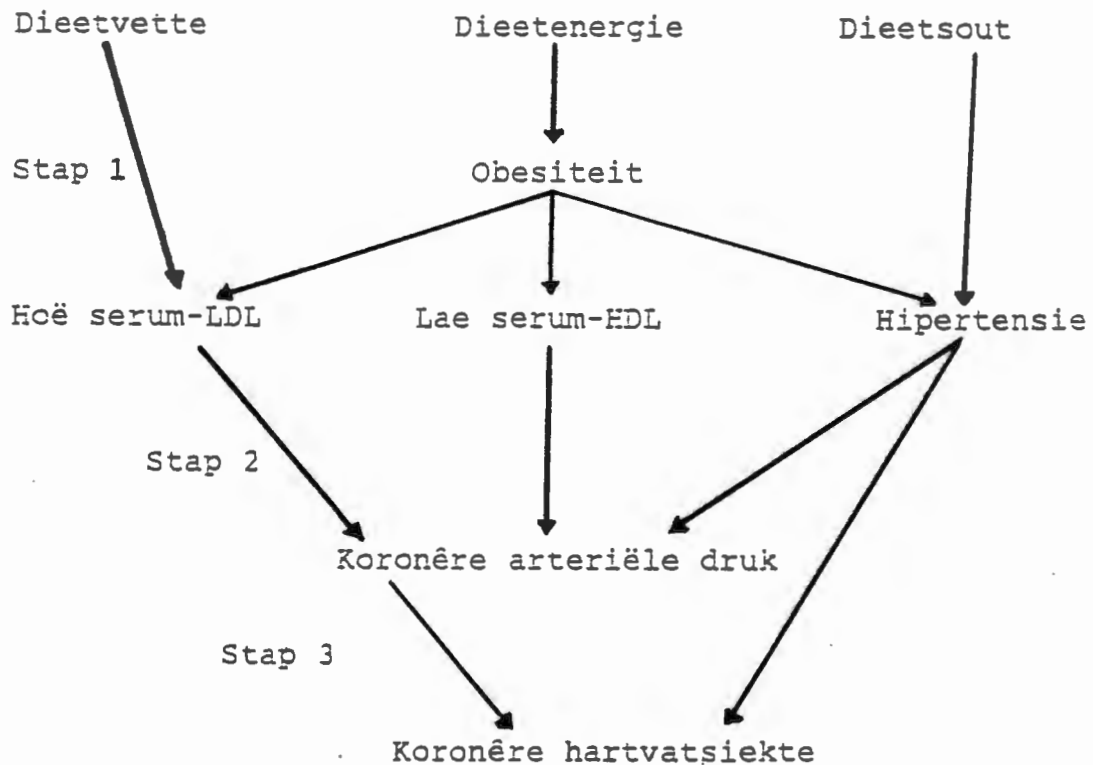
## Subfraksies van HDL

Verskeie subfraksies van HDL word onderskei, onder andere HDL<sub>1</sub>, HDL<sub>2</sub> en HDL<sub>3</sub>. Verandering in die HDL-konsentrasie word gewoonlik toegeskryf aan veranderinge in die HDL<sub>2</sub>-vlakke. 'n Lae HDL<sub>2</sub> word geassosieer met die ontwikkeling van aterosklerose (Schaefer, 1985). Studies soos deur Diehl et al. (1988) het 'n assosiasie tussen HDL-subfraksies en KHS aangetoon. Laasgenoemde outeur beweer dat HDL<sub>3</sub>-C, asook HDL<sub>2</sub>-C moontlik verwant is aan KHS. Die omskakeling van HDL<sub>2</sub> na HDL<sub>3</sub> geskied deur 'n hepatiese lipase (Nestel, 1987).

### 2.1.5 Dieetfaktore wat serumlipiede beïnvloed

#### Inleiding

Die dieet wat ons volg is waarskynlik een van die belangrikste beheerbare faktore om sommige van die risikofaktore vir KHS te verlaag. Volgens Wiehmayr et al. (1989) het dieet 'n groot effek op aterogenese. Verhoogde serum TG-vlakke en serumcholesterol is van die risikofaktore wat deur die dieet beïnvloed word (Rossouw, 1983). Die dieet veroorsaak veranderinge in plasmalipoproteïene in so 'n mate dat arteriële ateroma ontwikkel, wat sterk genoeg is om arteriële obstruksie en miokardiale infarksie te veroorsaak (Oliver, 1982). Figuur 2.7 stel 'n moderne (maar simplistiese) weergawe van die dieet-harthipotese skematies voor (Rossouw, 1983).



FIGUUR 2.7 'N MODERNE WÊERGAWE VAN DIE DIEET-HARTHIPOTESE  
(Rossouw, 1983)

Dit is 'n feit dat bevolkingsgroepe wat 'n lae-vetdieet volg (grootliks van plantaardige oorsprong) laer serumcholesterolkonsentrasies vertoon as bevolkingsgroepe wat 'n hoë-vetdieet, spesifiek diëte hoog in versadigde vette (grootliks van dierlike oorsprong) volg (Harper, 1983). 'n Aanpassing in die dieet, soos 'n verlaagde vetinname en verhoogde dieetveselinname kan vetgeïnduseerde hipercholesterolemie in 'n mate beheer (Walker, 1984). Onlangse kliniese studies het aangetoon dat veranderinge in dieetinname van cholesterol 'n invloed het op TC- en LDL-C-vlakke. Daar is egter betekenisvolle verskille tussen individue in reaksie tot dieetcholesterolinname. Sommige individue toon min reaksie terwyl ander 'n betekenisvolle verlaging of verhoging van TC toon (Pyörala, 1987).

Wanneer minder cholesterol en versadigde vette ingeneem word verlaag die serum-LDL-C-vlak (Robinson & Lawler, 1988). Volgens Knuiman et al. (1980) blyk dit dat as die totale bloedcholesterolkonsentrasie hoog is as gevolg van die dieet, is die HDL-konsentrasie ook hoog. Volgens Miller en Miller (1982) blyk dit dat LDL-C en HDL-C verlaag wanneer lede van Westerse bevolkingsgroepe terugkeer na 'n lae-vet, lae-cholesterol dieet. In 'n studie deur laasgenoemde outeurs waar hulle 'n dieet ryk aan versadigde vette en cholesterol vir bobbejane gevoer het, was die resultaat 'n twee-voudige verandering in TC en HDL-C van plasma. 'n Soortgelyke studie is deur hierdie outeurs vir 26 maande op bobbejane uitgevoer, en die omvang van vetletsels in die bobbejaanaorta en die aortavertakings was direk verwant aan die TC van die plasma, en onafhanklik of omgekeerd aan HDL-C (Miller & Miller, 1975).

#### Die effek van dieetcholesterol op serumlipiede

Vir die afgelope paar dekades is daar verskeie studies gedoen oor die moontlike effekte wat verskillende hoeveelhede dieetcholesterol in die vorm van eiers op serumlipiedvlakke het. Die navorsers het die proefpersone bestudeer in óf 'n metaboliese eenheid óf in 'n vry-lewende opset. Tabel 2.6 gee 'n samevatting van die resultate van 35 studies (vanaf 1972 tot 1988) wat oor die invloed van hoë cholesterolinname in die vorm van eiers op serum TC-vlakke gedoen is. Baie studies het aangetoon dat dieetcholesterol in die vorm van eiers serumcholesterol verhoog (Applebaum-Bowden et al., 1984; Mistry et al., 1981), maar net soveel studies het aangetoon dat dieetcholesterol nie serumcholesterol nadelig beïnvloed nie ( Buzzard et al., 1982; Flaim et al., 1981).

Volgens die "Nutrition Committee, American Heart Association" (1988) word aanbeveel dat dieetcholesterol na < 300 mg /dag verlaag moet word. Connor et al. (1978) is die eerste persoon wat 'n korrelasie ( $r=0.90$ ) tussen dieetcholesterol en TC-vlakke in 'n studie op die Tarahumara Indiane aangetoon het. Die Tarahumara Indiaan bevolkingsgroep was 'n nie-verwesterse groep woonagtig in die "Sierra Madre Occidental Mountains". 'n Kleiner maar betekenisvolle verwantskap tussen dieetcholesterol inname en plasma TC is

later in seuns van Finland en Nederland aangetoon ( $r=0.25$ ) (Knuiman et al., 1983).

Verskeie studies (Bronsgest-Schoute et al., 1979; Chenoweth et al., 1981; Roberts et al., 1981 en Sacks et al., 1984) het aangetoon dat die byvoeging van een tot twee eiers daaglik tot die gebruikelike dieet 'n betekenisvolle verhoging in plasmalipiede en -TC veroorsaak. Applebaum-Bowden et al. (1984) het met die byvoeging van groot hoeveelhede dieetcholesterol (1500-5000 mg) of die ekwivalent van 6-20 eiers, verhogings in TC, LDL-C, HDL-C, HDL<sub>2</sub>-C-vlakke en apolipoproteïen-B aangetoon. Beynen & Katan (1985) het ook aangetoon dat die byvoeging van 6 eiergele daaglik tot die gebruikelike dieet TC- en LDL-C-vlakke verhoog.

McMahon et al. (1980) het by ape gevind dat beide geslagte se TC, LDL en VLDL verhoog met 'n cholesterolverrykte dieet; die verhoging was betekenisvol groter by manlike ape. Met verhoging in ouderdom en cholesterolverrykte dieet, het TC, LDL en VLDL ook verhoog in albei geslagte, weereens meer betekenisvol by manlike- as vroulike ape. Packard et al. (1983) het aangetoon dat met die verhoging van dieetcholesterol (6 eiers/dag) verhoog LDL-sintese met 23%. Die lewer neem cholesterol uit die chilomikronrestante en sekreteer dit in VLDL om uiteindelik LDL te vorm (Brown & Goldstein, 1981). Verskeie outeurs het gevind dat hoë-cholesteroldiëte HDL verhoog. Mahley et al. (1978) skryf dit toe aan 'n verhoogde bindingskapasiteit van HDL met hoë-affiniteit seloppervlakreseptore. Tan et al. (1980) het ook gevind dat HDL-C en totale plasma-apo-A-I met hoë-vet, hoë-cholesteroldiëte verhoog.

Verskeie outeurs wys daarop dat TC verhoog met 'n inname van 300-600 mg cholesterol/dag. 'n Verdere verhoging van cholesterol-inname het min, indien enige invloed op TC (Mattson et al., 1972). Zanni et al. (1987) het gevind dat 'n byvoeging van eiergeel-cholesterol in presies-gekontroleerde hoeveelhede, TC met 'n gemiddeld van ~ 13% en LDL-C met 'n gemiddeld van ~ 22% verhoog het in proefpersone wat 'n dieet met óf 'n hoë óf 'n lae P/V-verhouding.

Tussen 1976-1982, het ten minste ses studies aangetoon dat die byvoeging van een tot vier eiers daaglik tot die gebruikelike dieet van vry-lewende persone nie TC verander het nie (Buzzard et al., 1982; Flaim et al., 1981;

Flynn et al., 1979; Kummerow et al., 1977; Porter et al., 1977; Slater et al., 1976).

In 'n studie wat spesifiek beplan is om die varieerbaarheid in die plasmalipiedreaksie op eierinname te bestudeer, het Oh en Miller (1985) 18 hiper- en 13 hipo-reageerders geïdentifiseer nadat hulle drie eiers daaglik vir 28 dae by hul gebruiklike dieet gevoeg het. Die grense van die plasmacholesterolreaksie was -17 tot +53 mg /dl. TC verhoging het gepaard gegaan met verhogings in beide LDL-C- en HDL-C-vlakke. Met die byvoeging van ses eiers daaglik tot die gebruiklike dieet van die hipo-reageerders het die navorsers nog steeds groot varieerbaarheid in die TC aangetoon. Die TC-vlakke van sewe van die proefpersone is nie beïnvloed deur die veranderde cholesterolinname nie. McGill (1979) beweer dat die reaksie geneties bepaal word en dat die tipe cholesterol in die dieet moontlik die reaksie beïnvloed. Pyörala (1987) beweer egter dat 'n hoë P/V-verhouding en lae-vetdieet die effek van dieetcholesterol verminder.

McNamara et al. (1987) rapporteer 'n statistiese betekenisvolle verhoging in TC in slegs 10% van hulle 75 proefpersone in reaksie op die verhoging in dieetcholesterol. Die meerderheid proefpersone het TC-vlakke binne  $\pm 5\%$  van die totale proefpersoon - varieerbaarheid gehandhaaf. Liebman & Buzzarre (1983) het die verwantskap tussen serumcholesterol en dieetcholesterolinname by 36 vegetariërs en 18 nie-vegetariërs ondersoek. Daar is geen betekenisvolle korrelasie van serumcholesterol met dieetcholesterol gevind nie, ongeag die variasie in die daaglikse hoeveelheid eiers. Flaim et al. (1981) het twee groepe van 12 jong mans elk volgens hul serumcholesterolvlakke en gewoontelike cholesterolinname gepaar en vergelyk.

- Groep 1:  $\pm 400$  mg cholesterol per dag plus daaglikse dieet
- Groep 2: 1400 mg (4 eiers)/dag plus daaglikse dieet

Die dieet is vir vier weke gevolg. Daar was geen betekenisvolle verandering in serumcholesterol, LDL- of HDL-C nie.

In 'n langtermyn epidemiologiese studie het Garcia-Palmieri et al. (1980) die dieetinname van 8218 stedelike en plattelandse mans tussen 24 en 64 jaar vergelyk ten opsigte van die daaropvolgende voorkoms van KHS. Dieetopname is met 'n 24-uur herroepmetode gedoen. Die gemiddelde

cholesterolinname was 356 mg/dag vir plattelandse en 439 mg/dag vir stedelike mans. Daar was geen betekenisvolle verskil in cholesterolinname by mans wat daarna miokardiale infarksie, angina pectoris, skielike dood as gevolg van KHS of net 'n manifestasie van KHS ontwikkel het nie. In die Framinghamstudie (Dawber et al., 1982) is dieetcholesterolinname by 912 proefpersone bepaal. Dieetgeskiedenisopnames is gedoen. Eierinname vir mans het gewissel van 0-24 eiers/week en vir vroue van 0-19 eiers/week. Daar was geen betekenisvolle verwantskap tussen eierinname en serumcholesterol nie.

Uit bogenoemde en die resultate van die verskillende studies wat in tabel 2.6 opgesom word, is dit duidelik dat daar moeilik 'n gevolgtrekking oor die effek van dieetcholesterol op serumlipiede en -lipoproteïene gemaak kan word. Vergelyking en interpretering van die resultate word bemoeilik deur onder andere die volgende:

- Die metaboliese en vrylewende studies waar proefpersone vir 'n beperkte periode op 'n hoë-eierdieet geplaas word, is gewoonlik korttermynstudies. Dit is moontlik dat homeostatische meganismes wat fisiologiese response op 'n verhoogde cholesterolinname bepaal, langer as die studieperiode mag neem om 'n ewewigstaat te bereik. Die verskynsel van reageerders en nie-reageerders, en die onvermoë om te voorspel wie op cholesterolinname gaan reageer, bemoeilik interpretasie van hierdie studies verder. Gebrekkige kontroles, individuele variasie in cholesterolabsorpsievermoë (McNamara, 1985), en meting van die samewerking van proefpersone om by dieetvoorskrifte te bly ("compliance") skep ook probleme.
- Epidemiologiese studies wat langtermyneffekte (verwantskap tussen cholesterolinname en serumcholesterol) rapporteer, se teenstrydige resultate kan moontlik toegeskryf word aan probleme met die kwantifisering van nutriëntinnames. In verskeie van hierdie studies is die 24-uur-herroepmetode gebruik (Gaggiula et al., 1981), wat veral wat cholesterolinname betref, nie 'n gemiddelde inname oor 'n lang tydperk sal reflekteer nie.
- Die effek van dieetcholesterol op serumlipiede en -lipoproteïene mag deur die agtergronddieet beïnvloed word. Die totale vetinname en die P/V-verhouding van die dieet word tans gebruik om die effek van dieetcholesterol te bereken (Anderson et al., 1979; Hegsted, 1986; Keys,

1984). Ander diëetbestanddele, soos die mono-onversadigde vetsure (Ahrens, 1985), die teenwoordigheid van plantsterole (Kritchevsky, 1986) en die hoeveelheid en soort diëetvesel (Bingham, 1985) mag ook die effek van diëetcholesterol beïnvloed. Dit is moeilik om vir al hierdie faktore in 'n epidemiologiese studie te kontroleer.

TABEL 2.6 OPSOMMING VAN STUDIES WAT DIËETCHOLESTEROL SE SE EFFEK OP SERUMCHOLESTEROL ONDERSOEK HET

OUTEURS	STUDIEONTWERP	DIËET AGERGROND	PROEFPERSONE				RESULTATE
			GESLAG	AANTAL	OUERDOM	BESKRYWING	
1. Mattson <u>et al.</u> , 1972	Gedurende die eerste 7-dag vooreksperimentele periode, het alle proefpersone 'n gebruikelike diëet ontvang	Diëte: Gebruikelike diëet + vier verskillende hoeveelhede CHOL. (Die CHOL verskille is verkry deur die byvoeging van 'n geskikte hoeveelheid droë eiergeel)	M	70	26	Proefpersone in goeie toestand, met geen metaboliese defekte	CHOL-vrye diëet: ↓ serum TC vlakke Dag 60 TO-28 : ↑ verskille in die serum TC vlakke van die groep. Dae TO-28 en 42 : Nuwe waardes het konstant gebly
2. Anon, 1976	1) Pasiënte in hospitaal opgeneem vir 'n roetine ondersoek  2) Aangeraai om diëet te verander en spesifiek om eiers in die diëet uit te skakel.  3) 'n Omstandighedsverslag	1) Daaglikse CHOL inname (8-12 eiers) was ongeveer 3500 mg. Totale kalorieë inname was ongeveer 8,4 MJ (2000 kkal): 35% PROT, 55% VET, en 10% CHO.  2) 22% PROT, 35% VET, en 43% CHO. Daaglikse CHOL inname ↓ na 235 mg					1) ↑ in TC (940mg/100ml) [TG] was 198mg/100ml  2) Serum TC ↓ (750mg/100ml) en TG ↑ (261mg/100ml na 16 dae)  3) Na 5 jaar: TC ↓ (188mg/100ml) en TG ↓ (157/100ml)
3. Mistry <u>et al.</u> , 1976	Hulle het serum lipoproteïene in mans wat CHOL suplemente van 750 - 1500 mg/d vir 10 - 30 dae ontvang het, bestudeer		M	14			VLDL-C ↑ 60 - 200% gedurende die hoë CHOL inname; LCL-C ↑ 2 - 5 keer op die 1500 mg/dag CHOL supplement en 4 keer op die 750 mg/dag CHOL supplement; HDL-C ↑ in die meeste proefpersone op die 750 mg/dag CHOL supplement (gemiddeld + 18%) met ↑ TG ratio

OUTEURS	STUDIEONTWERP	DIEET AGERGROND	PROEFPERSONE				RESULTATE
			GESLAG	AANTAL	OUDERDOM	BESKRYWING	
4. Slater <u>et al.</u> , 1976	1) Vryelewende etes vanuit dieselfde kafeteria 2 weke: kontrole 6 weke: 2 eiers/dag 4 weke: kontrole	1) 2 eiers/dag + gebruikelike dieet vir 6 weke	M	15	20 - 30	1) Jong manspersone Geen kliniese simptome van kardiovaskulêre siektes of hipertensiewe metaboliese siekte nie.	1,2 en 3) Geen betekenisvolle veranderinge is in die plasma TC of TG vlakke waargeneem nie
	2) Vryelewende etes tuis	2) 1 eier/dag + gebruikelike dieet vir 8 weke	M	21	51 (41-66)	2) Middelaarige proefpersone	
	3) Vryelewend	3) 2 weke: kontrole 8 weke: 2 eiers/dag meer 2 weke: geen eiers	M	25	20 - 30		
5) Kummerow <u>et al.</u> , 1977	1) Hospitaal pasiënte	1) Hospitaal spyskaart: 1,990 kalorieë van 78g PROT, 94g VET, en 208g CHO met 'n minimum van 340 kal. afgeroomde melk, 200 kal. brood of graan, 135 kal. margarien, 150 kal. vrugte of groente, en 4 onse maer vleis/dag of 2 eiers of 'n vlakbasis of melkskommel gelykstaande aan 2 eiers	M V	15 15		1a) Kardiovaskulêre siekte	1a) Serum TC vlakke van 15 mans ↑ gemiddeld 7 mg/100ml: Serum TC vlakke van 15 vroue ↓ gemiddeld 11 mg/100ml
	2) Metaboliese kombuis: Opbouende dieet vir 7 dae	2) 250 g CHOL daaglik (2 eiers) en 2,400 ± 180 kal waarvan vet 40% uitmaak		21		1b) Geen diabetes, obesiteit, lewersiektes, intestinale probleme, of lipied abnormaliteite	1b) Serum TC vlakke van 15 mans ↑ gemiddeld 7 mg/100ml en 15 vroue ↓ gemiddeld 3 mg/100ml
	3) Hospitaal pasiënte: opbouende dieet: periode wissel van 20 - 39 dae	3) 2,330 Kal in 4 etes bestaan uit: 96g PROT, 77g VET, en 295g CHO + 2 heel eiers			2 X 20	2) Geen kardiële skade, onstabiele angina pectoris 3) Geopereer as gevolg van aangebore of later ontwikkelde hart defekte	2) Die gemiddelde serum TC vlakke ↓ vanaf 273 ± 56mg/100ml na 251 ± 53mg/100ml: TG vlakke ↑ vanaf 173 ± 104mg/100ml na 185 ± 169mg/100ml 3) Die gemiddelde serum TC van 231 ± 56mg/100ml het onveranderd gebly: totale serum lipiedvlakke ↑ vanaf 778 ± 232mg/100ml na 819 ± 225mg/100ml in 20 pasiënte

OUTEURS	STUDIEONTWERP	DIEET AGRTERGROND	PROEFPERSONE				RESULTATE
			GESLAG	AANTAL	OUDERDOM	BESKRYWING	
6. Porter <u>et al.</u> , 1977	Oorkruis-studie: elk 12 weke lank	Groep 1: Een heel eier ingesluit by daaglikse dieet Groep 2: Geen eiers	M	114	44.6 (30-66)	1) Geskiedenis van normale TC en TG vir ten minste 5 jaar; 2) Liggaamsvet minder as 35% 3) Geen geskiedenis van hartsiektes	Geen betekenisvolle verandering in gemiddelde serum TC by enige van die 2 diëte
7. Raymond <u>et al.</u> , 1977	Bestaande uit 4 eukalorieë formule diëte oor 'n 4-week periode	1) Eukalorie - CHOL-vrye formule dieet, met en sonder dieetvesel vir twee 4-week periodes 2) Dieselfde dieet + 1,000mg CHOL (eiergeel): 40% VET, 15% PROT		8	19 - 67	Goeie gesondheidstoestand	Byvoeging van vesel by die 1000mg-CHOL dieet het nie plasma TC of TG verhoog nie
8. Mahley <u>et al.</u> , 1978	HDL is geïsoleer in hierdie studie	Studie 1: 4 - 6 eiers/dag vir 4 weke Studie 2: Eierinnamings geleidelik verhoog (1, 2 en 3 eiers/dag vir die 1ste, 2de en 3de 6-week periode respektiewelik oor 'n 18-week periode)	M V	6 6		Goeie gesondheidstoestand	Byvoeging van groot hoeveelhede eiers, of dit tot 'n ↑ plasma TC lei, of nie, verander die eienskappe van HDL
9. Applebaum-Bowden <u>et al.</u> , 1979	Metaboliese kombuis: Vloeistof formule dieet van 5000mg eiergeel CHOL/dag vir 30 dae	Week 1: <u>ad libitum</u> dieet Maand 1: hoë CHOL (5000mg/dag) Maand 2 en 3: <u>ad libitum</u> dieet vloeistof dieet-formule: 45% VET, 40% CHO, 15% PROT EN 5000mg CHOL/dag (±20 eiers)	M V	2 2	29 - 59	Proefpersoon 4 is 'n vegetariër en die dogter van proefpersone 2 en 3	Hoë dieet CHOL: ↑ in apolipoproteïen B en LDL-C vlakke; HDL-C en apolipoproteïen A, effens; VLDL-C, IDL-C en apolipoproteïen E vlakke het nie verhoog gedurende die dieet nie; TC ↑ 33% ± 15mg/dl

OUTEURS	STUDIEONTWERP	DIEET AGTERGROND	PROEFPERSONE				RESULTATE
			GESLAG	AANTAL	OUDERDOM	BESKRYWING	
10. Bronsgeest-Schoute <u>et al.</u> , 1979a	Gemeenskaplike kombuis en eetsaal. Oorkruisstudie, albei groepe vir 1 week op dieet hoog in linoleïensuur (P-dieet) gevolg deur 2 toetsdiëte vir 2 weke elk	P-dieet: 14-15% van E afkomstig van linoleïensuur Groep A: P-dieet + 600mg CHOL (eiergele) /dag Groep B: P-dieet + 200mg CHOL/dag	M V	24 17	22.1 (19-35)	Gesonde universiteit studente	TC ↑ beteknisvol op hoë CHOL-dieet (TC ↑ 0,29mmol/l); TG bly onveranderd
11. Bronsgeest-Schoute <u>et al.</u> , 1979b	Gemeenskaplike kombuis en eetsaal. Oorkruisstudie, 2 groepe A en B. Albei groepe vir 6 weke linoleïensuur-arm-dieet (S-dieet) volg met 2 toetsdiëte vir 2 weke elk	Groep A: hoë VV + 600mg CHOL/dag (eiergele) (SH-dieet) Groep B: hoë VV + 200mg CHOL/dag (SL-dieet)	Gr.A M V Gr.B M V	4 5 6 3	22	Gesonde universiteit studente. Normale liggaamsgewig en hoogte	Hoogs beteknisvolle verskil in TC op hoë CHOL-dieet (TC ↑ 0,65mmol/l). TG was onveranderd
12. Bronsgeest-Schoute <u>et al.</u> , 1979c	Vrylewend; Eksperimentele periode van 3 weke; 24 uur herroep-metode is gebruik vir dieet analises	Geen eiers, of produkte wat groot hoeveelhede eiers bevat, behalwe koeke en terte; Dieet bevat 264mg CHOL/dag (kaas, melk, vleis) teenoor die 742mg CHOL/dag voor die eksperiment	M V	25 19	44.7	Proefpersone eet normaalweg 1 eier/dag. (x = 9.8/week)	Uitskakeling van eiers by 'n gebruikelike eierryk dieet het 'n baie klein, maar beteknisvolle ↓ op serum CHOL vlakke

OUTEURS	STUDIEONTWERP	DIEET AGERGROND	PROEFPERSONE				RESULTATE
			GESLAG	AANTAL	OUDERDOM	BESKRYWING	
13. Flynn <u>et al.</u> , 1979	Vrylewende toestand. Oorkruisstudie, 12 weke lank. Groep 1: Gebruiklike dieet met beperking van voedsel wat eiers bevat. Groep 2: Gebruiklike dieet + 2 eiers/dag	Groep 1: 17% PROT, 38% VET, 45% CHO, 260mg CHOL Groep 2: 17% PROT, 39% VET, 43% CHO, 800mg CHOL	M	116 Gr1:56 Gr2:60	32 - 62	Gesond. Geen geskiedenis van diabetes of hartsiektes nie	Geen beteknisvolle verandering in TG en TC. Groot individuele variasie met hoë CHOL-dieet
14. O'Brein and Reiser, 1980	4 Verskillende diëte, elk 6 weke lank: Oorkruisstudie	Dieet 1: Ten minste 170g /dag rooi vleis, geen vis of pluimvee, + 3 eiers/dag. Dieet 2: Rooivleis, geen vis of pluimvee, geen eiers. Dieet 3: Ten minste 170g /dag vis of pluimvee, geen eiers. Dieet 4: Vis of pluimvee + 3 eiers/dag	M	29	31 - 61	Middeljarig. Geen metabo-liese siektes of obesiteit. Plasma [TC] ↓ 240mg/dl. Diastoliese bloeddruk ↓ 90 mmHg	Groep 2: Byvoeging van 3 eiers/dag lei tot 'n beteknisvolle ↑ in TC vlakke
15. Flaim <u>et al.</u> , 1981	Metaboliiese kombuis, 2 groepe proefpersone, toetsdiëte 4 weke lank	Groep 1: Gewone Amerikaanse dieet (±400mg CHOL/dag) Groep 2: Gewone Amerikaanse dieet + 4 eiers (±1400mg CHOL/dag)	M	23	23 20 - 30	Nie rokers. Plasma TC vlakke ↓ 240mg/dl en TG vlakke ↓ 150mg 150mg/dl. Geen metaboliiese abnormaliteite nie	Geen beteknisvolle verskille in TC, TG en lipoproteïencholesterol Groot individuele variasies in proefpersone op hoë CHOL-dieet
16. Mistry <u>et al.</u> , 1981	Vrylewend. Eiergele gehomogeniseer met lomoensap vir 14 dae	Studie A: normale dieet + 6 eiergele/dag. Studie B: normale dieet + 3 eiergele/dag	M V	44 7 A: 37 B: 14	20 ± 8 30 ± 10	Goeie gesondheid	↑ in plasma TC, merkbaar ↑ in IDL, LDL en HDL <sub>2</sub>

OUTEURS	STUDIEONTWERP	DIEET AGTERGROND	PROEFPERSONE				RESULTATE
			GESLAG	AANTAL	OUDERDOM	BESKRYWING	
17. Schaefer et al., 1981	Gesonde en hipercholesterolaemiese pasiënte. Een van 3 diëte vir 'n minimum periode van 14 dae. Dieet A: 11 gesonde proefpersone Dieet B: 19 hipercholesterolaemiese pasiënt + 11 gesonde proefpersone. Dieet C: Gesonde proefpersone	Basislyn dieet + libitum hospitaal dieet: 15-20% PROT, 35-40% CHO, 35-40% VET, P/V ratio 0.1-0.4, en 400-700mg CHOL/dag. Dieet A: Isokalorieë, 20% PROT, 40% CHO, 40% VET, normale P/V ratio (0.1-0.3), en 250-300g CHOL/dag Dieet B: Isokalorieë, 20% PROT, 40% CHO, 40% VET, hoë P/V ratio (1.8-2.2), en 250-300mg CHOL/dag Dieet C: Isokalorieë, 20% PROT, 80% CHO, 5-10g VET /dag, normale P/V ratio (0.1-0.3), en 100-150mg CHOL/dag	M V  M V  M V	6A 5A  7B 4B  10B 9B  8C 3C		Normale tiroïed, renale en hepatische funksies. Normale serum PROT elektroforiese profiele	Dieet A: ↓ in plasma TC, LDL-C, en HDL-C vlakke. Klein ↓ in plasma TG en VLDL-C  Dieet B: ↓ in plasma TC, LDL-C, en HDL-C vlakke  Dieet C: Betekenisvolle ↓ in plasma TC, LDL-C en HDL-C
18. Roberts et al., 1981	Vrylewend, 8 weke dubbel-blinde oorkruisstudie. Gebruiklike daaglikse dieet + ±120g gehomogeniseerde eierprodukte identies in samestelling, maar verskil ten opsigte van CHOL-inhoud vir 4 weke elk	Groep 1: 16% PROT, 40% VET, 44% CHO, en 728mg CHOL. Groep 2: 16% PROT, 40% VET, 43% CHO en 196mg CHOL	M V	8 8	22 - 61	Goeie gesondheid: 9 persone het plasma TC vlakke ↑ 220mg/dl en 1 persoon het plasma [TG] ↑ 150mg/dl	TC ↑ ongeag aanvanklike TC vlakke

OUTEURS	STUDIEONTWERP	DIEET AGTERGROND	PROEFPERSONE				RESULTATE
			GESLAG	AANTAL	OUDERDOM	BESKRYWING	
19. Buzzard <u>et al.</u> , 1982	Vrylewende toestande. Vier toetsdiëte vir 4 groepe, 6 weke lank	Gebruiklike daaglikse dieet + Groep 1: 3 eiers + plasebo. Groep 2: 3 eiers + 2g askorbiensuur (Vit C) Groep 3: 2g askorbiensuur (Vit C) Groep 4: plasebo	M	40	21 - 35	Goëie gesondheid	Groep 1: Geen betekenisvolle verandering in TC Groep 2: TC ↑ na 3 weke; na 6 weke ↓ TC weer Groep 3 en 4: Geen verandering in TC Groot individuele variasie
20. Mc Murry <u>et al.</u> , 1982	Metabooliese studie. CHOL-vry-dieet vir 3 weke, gevolg deur hoë CHOL-dieet vir 3 weke	CHOL-vry-dieet: 15% PROT, 20% VET, 65% CHO, 78g voedselvesel. Hoë CHOL-dieet: CHOL-vry-dieet + 1000mg CHOL	M	8	20 - 45	Tarahumara Indiane. Lae plasma [TC] (120mg/dl). Goëie gesondheid, kort en lenig. Bloeddruk 95±13/60±13 en die rustende pols is 56±11	TC-vlakke ↑; LDL en LDL/HDL ratio ↑ en TG bly onveranderd
21. Schonfeld <u>et al.</u> , 1982	1.2-3 weke <u>ad libitum</u> dieet 2.3-4 weke basale dieet 3.4-5 weke 3 eiers en 4-6 weke 6 eiers 4. basale dieet vir 3 weke, en <u>ad libitum</u> dieet vir 2-3 weke.  Etes vanuit sentrale kombuis, P/V-verhouding: 0,25; 0,4; 0,8 of 2,5	Basale diëte (Basaal <sub>1</sub> + Basaal <sub>2</sub> ): 15% PROT, 45% CHO, 40% VET, en 300g CHOL/dag. CHOL (750 of 1500mg/dag) is by die verskillende basale diëte gevoeg	M	20	22 - 31	Gesonde jong mans. Geen fisiese of psigiese siektes. Normale bloedsellings, lewer, renale en tiroïed-funksies. Geen medikasie	Plasma lipoproteïen lipied vlakke: 'n Hoë P/V-verhouding voorkom 'n hipercholesterolemiese effek van dieetcholesterol. Dieetcholesterol het geen effek op lipiede en apoproteïene, in dieet met hoë P/V-verhouding. HDL <sub>2</sub> ↑ in diëte met lae P/V-verhouding

OUTEURS	STUDIEONTWERP	DIEET AGRTERGROND	PROEFPERSONE				RESULTATE
			GESLAG	AANTAL	OUDERDOM	BESKRYWING	
22.Liebman en Bazzarre, 1983	Lipiedpro-fiele van vegetariërs en omnivore	Vegetariërs: Betekenisvolle laer kaloriee, totale PROT, VVS, suiker en totale koolhidraatinname, maar 'n hoër growwe veselinname, asook P/V-verhouding	M M	36 18	21 - 52 ..	Vergetariërs en omnivore: Geen geskiedenis van hiperlipidemie, KHS, angina, hipertensie of diabetes. Geen medikasie	Gemiddelde vastende plasma TC, LDL-C en totale TG was 6, 7 en 19% laer in die vegetariërs in vergelyking met die omnivore
23.Packard <u>et al.</u> , 1983	Invloed van 6 eiers/dag bestudeer. Buitepasiënte Fase 1: Gebruiklike dieet Fase 2: Hoë CHOL-dieet	Fase 1: 12,4%PROT, 50,3% CHO, 37,3% VET, 180mg CHOL. Fase 2: 15,1% PROT, 47,1% CHO, 38,7% VET, 1470mg CHOL	M V	3 4	21 - 28 21 - 28	Gesonde normale lipedie. Geen kliniese renale, hepatische, endokriene, hematologiese, of kardiovaskulêre disfunksie	TC, HDL en LDL ↑ met hoë CHOL-dieet. TG   betekenisvol. LDL-sintese
24.Flynn <u>et al.</u> , 1984	Twee eiers daaglik en gekontroleerde dieet vir 12 weke	Sien studie ontwerp	M	26	23 - 27	Geen diabetes, koronêre arterie-siekte renale of tiroïedprobleme	HDL-C ↓ betekenisvol aan die einde van ses weke; geen verdere verandering by 12 weke. TG-waardes was varieerend
25.Sacks <u>et al.</u> , 1984	Gebruiklike dieet plus 400 kkal (een groot eier) vir 3 weke. Dubbelblind oorkruis studie	398 kkal, 12g VET, 62g CHO, 17g PROT en 0 of 316mg CHOL/daaglik	M V	4 13	18 - 24	Laktovegetariër, lae-CHOL-dieet	1)Eierinname ↑ dieet-CHOL vanaf 97 na 418 mg/dag. 2)LDL was 12% hoër. 3)Apolipoproteïen B was 9% hoër. 4)Plasma HDL-C, apolipoproteïen A-I, A-II, VLDL-C en TG het nie betekenisvol veranderinge
26.Oh en Monaco, 1985	Metaboliese kombuis. Vier eksperimentele diëte met verskillende CHOL-inhoude (300-1000mg). Oorkruisstudie oor 'n 12 week periode	Groep 1: Hoë P/V-verhouding + hoë CHOL Groep 2: Lae P/V-verhouding + hoë CHOL Groep 3: Hoë P/V-verhouding + lae CHOL Groep 4: Lae P/V-verhouding + lae CHOL	M	11	22	Geen medikasie, nie-rokers, geen alkohol	

OUTEURS	STUDIEONTWERP	DIEET AGTERGROND	PROEFPERSONE				RESULTATE
			GESLAG	AANTAL	OUDERDOM	BESKRYWING	
27. Oh en Miller, 1985	Vry-lewende toestande. Gebruiklike dieet + 3 eiers/dag vir 28 dae. Groep verdeel in 13 hipo-reageerders (A) en 8 hiper-reageerders (B)	Groep A: Daaglikse dieet + 6 eiers/dag vir 6 weke Groep B: Daaglikse dieet + 3 eiers/dag vir 6 weke	M	21	30 - 55	Normale plasma TG en TC vlakke. Geen metaboliese abnormaliteite nie-rokers	TC ↑ betekenisvol in hiper-reageerders in die eerste 28 dae. Groep A: Groot individuele variasies Groep B: TC ↑ betekenisvol
28. Faber et al., 1984	Serum lipiede van liggaamsbouers op daaglikse eier dieet is ondersoek	1) > 6 eiers/dag 2) < 1.5 eiers/dag	M	76	18 - 40	Kompeterende, blanke liggaamsbouers. Eierinhoud varieer van 0-12 eiers/dag. Geen anaboliese steroïede	Plasma TC het nie verskil met betrekking tot die verskillende eierinhoudinname nie. Plasma HDL-C ↑ en TG ↓ van 'n hoë eierinname in vergelyking met 'n lae eierinname
29. Lacombe et al., 1986	Oorkruisstudie vir 8 weke. Daaglikse supplement van 2 heeleiers en 2 eiergele (± 1g CHOL) met daaglikse dieet of 'n lae-energie dieet	Groep 1: Gebruiklike dieet plus 4 eiers/dag vir eerste 4 weke, en dan eierge-supplemente lae-energie dieet vir 4 weke Groep 2: Dieet periode is omgekeerde van groep 1	M	17	33.6	Normale liggaamsgewindes, normale plasma TC en TG	TC ↑ (22,7%) met hoë CHOL-inname. LDL-C veranderinge was parallel
30. Yano et al., 1986	Analise gemaak tussen die verwantskap tussen dieetverskille op serumlipoproteïene	Gemiddelde CHOL-inname was 319mg/dag of 171mg/1000 Kal	M	1965	>60		Geen korrelasie tussen CHOL-inname met totale serum-, LDL- of HDL-C-konsentrasies nie

OUTEURS	STUDIEONTWERP	DIEET AGERGROND	PROEFPERSONE				RESULTATE
			GESLAG	AANTAL	OUDERDOM	BESKRYWING	
31. Edington <u>et al.</u> , 1987	Dorkruisstudie vir 24 weke + 8 weke inlooperperiode + 2 verdere 8 week eksperimentele periode na inlooperperiode 2-7 eiers/week	Lae-vet, hoë-vesel dieet 35% VET (Gesonde vrywilligers) 26% VET (hipercholesterolemiese pasiënte)	M V M V	27 108 20 13	22 - 69	Gesonde vrywilligers. Hiperlipidaemiese pasiënte	Geen betekenisvolle verskil in TC na 4 en 8 weke tussen 2 en 7 eiers/week in hiperlipidaemiese pasiënte nie Betekenisvolle verskil in TC na 4 weke, maar nie na 8 weke in gesonde vrywilligers nie
32. Katan en Beynen, 1987	Lae CHOL-dieet in eerste helfte en hoë CHOL-dieet gedurende die tweede helfte van die eksperiment	Eksperiment 1: 12 en 56mg CHOL/MJ. Eksperiment 2: 10 en 57mg CHOL/MJ. Eksperiment 3: 11 en 84mg CHOL/MJ. Natuurlike dieet: CHOL varieerend	M V	21 11	19 - 62	Goeie gesondheid	Positiewe korrelasie met HDL <sub>2</sub> en TC op hoë CHOL-dieet; Negatiewe korrelasie met daaglikse CHOL-inname, liggaamsgewigindeks en graad van endogene CHOL-sintese
33. Vorster <u>et al.</u> , 1987	Serumcholesterol, lipoproteïene, en plasmakoagulase faktore van Suid-Afrikaanse swartes	Hoë eierinname, lae vetinname: gemiddelde daaglikse CHOL-inname van 1240 mg/dag en 20% VET	M	25		Swartes. Werk ongeveer 4.1 jaar op 'n eierplaas	TC: klein, maar betekenisvol ↑ TG: betekenisvol ↓ HDL, LDL en VLDL-fraksies: geen verandering
34. Zanni <u>et al.</u> , 1987	Effek van eier-CHOL en plasmalipiede, lipoproteïene en apoproteïene. Vier protokol diëte vir 15 dae	14% PROT, 31% VET, en 55% CHO. Dieet 1: graanolie, P/S-verhouding van 2.14 en 130 mg CHOL (Graan). Dieet 2: dieselfde as 1 en 875mg CHOL (graan +) Dieet 3: varkvet, P/S-verhouding van 0.64 en 130mg CHOL (vark) Dieet 4: dieselfde as drie en 875mg CHOL (vark*)	V	9	22 - 37	Gesonde vroue	Graan*-dieet: ↑ TC, HDL-C, LDL-C en apo-B vlakke betekenisvol Vark-dieet: ↑ TC, HDL-C en apo-B betekenisvol vark*-dieet: ↑ TC en HDL-C. ↓ LDL-C, apo-A-I en Apo-B betekenisvol

Outeurs	Studieontwerp	Dieet agtergrond	Proefpersone				Resultate
			Geslag	Aantal	Ouderdom	Beskrywing	
35. Bowman et al., 1988	Eksperimentele diëte met verskillende vet- en cholesterolinhoud vir vyf weke (diëte voorsien 2800kkal/dag)	1. Lae vet (31% van totale kalorië)/lae CHOL (193mg/dag). 2. Gebruiklike vet (46%)/gebruiklike CHOL (504mg/dag). 3. Lae vet/gebruiklike CHOL. 4. Gebruiklike vet/lae CHOL	M	19	19 - 28	Persone met dieselfde proteïeninhoud en P/V-verhouding	Lae vetinname ↓ TC en HDL betekenisvol met 17 en 10 mg/dl respektiewelik. Dieet-CHOL het geen betekenisvolle verandering in TC of HDL gehad nie, asook geen betekenisvolle effek op TG, LDL en VLDL

CHOL: cholesterol  
 CHO: koolhidrate  
 PROT: proteïene  
 ↑: verhoog  
 ↓: verlaag  
 M: manlik  
 V: vroulik  
 E: energie

### Eiers as bron van dieetcholesterol

Die aanbevole inname van < 300 mg cholesterol/dag in die dieet plaas 'n beperking op eierinname. Eiers is 'n redelik goedkoop bron van hoë-kwaliteit proteïene en 'n ryk bron van verskeie vitamïene en minerale.

Eiergeel is een van die mees gekonsentreerde bronne van dieetcholesterol terwyl eierwit feitlik geen cholesterol bevat nie (Feeley et al., 1972). Stamler & Rhomberg (1979) het gerapporteer dat eiers gemiddeld 39% van die cholesterol, 3% van die totale vet en 2% van die vrye vetsure in die dieet voorsien. Tabel 2.7 gee die vet- en cholesterolinhoud en tabel 2.8 die nutriëntsamesstelling van eiers.

Uit die voorafgaande bespreking blyk dit duidelik dat daar nog nie eenstemmigheid oor die invloed van dieetcholesterol in die vorm van eiers op serumcholesterol is nie. Die vraag wat ontstaan is, is daar 'n verband tussen dieetcholesterol-inname en KHS risiko? Die totale inhoud van die dieet, P/V-verhouding, totale vet en die teenwoordigheid van hipocholesterolemiese dieetveselkomponente, beïnvloed moontlik die effek van dieetcholesterol.

TABEL 2.7 VET- EN CHOLESTEROLINHOUD VAN 'N 60,9 g EIER  
(Gebaseer op NNIVS, Voedselsamestellingstabelle,  
Gouws & Langenhoven, 1986)

Cholesterol (mg)	Totale vet (g)	Versadigde vetsure (g)	POV* (g)	MOV** (g)
274	5.6	1.68	0.73	2.23

\* Poli-onversadigde vetsure

\*\* Mono-onversadigde vetsure

TABEL 2.8 VOEDINGSWAARDE VAN 'N 60,9g HEEIEIER  
(Amerikaanse Eierraad, 1982)

NUTRIËNT	HEELEIER (55.1 g)	EIERWIT (38.4 g)	EIERGEEL (16.1g)
Totale Energie (kJ)	353.00	80.00	269.00
Totale Proteïene (g)	6.60	3.88	2.74
% Energie	1.87	4.85	1.02
Totale Lipiede (g)	6.00	-	5.80
% Energie	1.70	-	2.16
Cholesterol (mg)	264.00	-	258.00
<b>VETSURE (g)</b>			
Totale VVS	2.01	-	1.9
C 8:0	0.027	-	0.027
C 10:0	0.082	-	0.08
C 12:0	0.027	-	0.026
C 14:0	0.022	-	0.022
C 16:0	1.37	-	1.31
C 18:0	0.462	-	0.459
C 20:0	0.022	-	0.022
Totale-MOV	2.23	-	2.5
C 14:1	0.005	-	0.005
C 16:1	0.214	-	0.211
C 18:1	2.31	-	2.28
Totale-POV	0.72	-	0.72
C 18:2	0.660	-	0.650
C 18:3	0.011	-	0.014
C 20:4	0.055	-	0.051
Lesitien (g)	1.27	-	1.22
Kefalien (g)	0.253	-	0.241

VITAMIENE	HEELEIER	EIERWIT	EIERGEEL
Vitamiën A (IE)	264.00	-	260.00
Vitamiën D (IE)	27.00	-	27.00
Vitamiën E (mg)	0.88	-	0.87
Vitamiën B <sub>6</sub> (µg)	0.48	-	0.48
Biotien (µg)	11.00	2.58	8.35
Cholien (mg)	237.00	0.46	237.00
Foliensuur (µg)	0.003	0.006	0.026
Inositol (mg)	5.94	1.52	4.35
Niasien (mg)	0.045	0.035	0.010
Pantoteensuur (mg)	0.83	0.09	0.73
Piridoksien (mg)	0.065	0.008	0.057
Riboflaviën (mg)	0.18	0.11	0.07
Tiamien (mg)	0.05	0.004	0.048

#### MINERALE (mg)

Kalsium	29.2	3.8	25.2
Chloor	96.0	66.1	29.9
Koper	0.033	0.009	0.024
Jodium	0.026	0.001	0.024
Yster	1.08	0.053	1.02
Magnesium	6.33	4.15	2.15
Mangaan	0.021	0.002	0.019
Fosfaat	111	8	102
Kalium	74	57	17
Natrium	71	63	9
Swawel	90	62	28
Sink	0.72	0.05	0.66

#### AMINOSURE (g)

Alanien	0.38	0.24	1.14
Arginien	0.42	0.23	0.19
Aspartiënsuur	0.65	0.4	0.25
Sistien	0.15	0.11	0.05
Glutamiënsuur	0.85	0.52	0.33
Glisien	0.22	0.14	0.08
Histidien	0.16	0.09	0.07
Isoleusien	0.36	0.21	0.15
Leusien	0.57	0.33	0.24
Lisien	0.45	0.25	0.2
Metionien	0.21	0.15	0.06
Fenielalanien	0.35	0.23	0.12
Prolien	0.26	0.15	0.11
Serien	0.50	0.27	0.23
Threonien	0.32	0.18	0.14
Triptofaan	0.11	0.07	0.04
Tirosien	0.28	0.16	0.12
Valien	0.43	0.27	0.16

## Die effek van vetsure op serumlipiede

Vetsure (VS) verskil van mekaar ten opsigte van die koolstof-en waterstof-atome (H) in die kettings, asook die rangskikking van die binding tussen die koolstowwe (Chaffee & Lytle, 1980). Die VS-kettings in fosfolipiede en glukolipiede bevat gewoonlik 'n ewe getal koolstofatome (C), gewoonlik tussen 14 en 24. Die 16- en 18-C VS is die mees algemene VS (Stryer, 1981). Tot 80-85% van die VS in plasma is 16-C (palmitiensuur) of 18-C (steariensuur). Laasgenoemde twee VS is versadigde vetsure, dit wil sê hierdie C is gebind in enkelkettings en die maksimum aantal H-atome (Chaffee & Lytle, 1980). Vetsure word verdeel in versadigde vetsure (VVS)(geen dubbelbindings in die struktuur) en onversadigde vetsure (een of meer dubbelbindings)(Hansen, 1983). Laasgenoemde word verdeel in mono-onversadigde vetsure (een dubbelbinding) (MOV) of poli-onversadigde vetsure (twee of meer dubbelbindings)(POV)(Chaffee & Lytle, 1980).

Serumcholesterol word beïnvloed deur die graad van versadiging van die vetsure in die dieettriësielgliserol. Versadigde vetsure verhoog serum cholesterol twee keer meer as wat POV dit verlaag (Davidson et al., 1979). Versadigde vetsure verhoog die LDL-konsentrasie en VLDL mag ook tot 'n mate toeneem (Havel & Kane, 1982). 'n Hoë P/V-verhouding verlaag TC (Becker et al., 1983). 'n Onlangse ondersoek gedoen deur Oh & Monaco (1985b) dui aan dat die invloed van POV op HDL-C afhang van die hoeveelheid cholesterol in die dieet.

In 'n ondersoek deur Bronsgeest-Schoute et al. (1979b) wat die invloed van dieetcholesterol in diëte met verskillende vetsuursamestellings nagegaan het, is gevind dat die invloed van dieetcholesterol op TC-vlakke van die serum baie groter is in 'n dieet met 'n hoë versadigde-vetsuurinhoud as in 'n dieet met 'n hoë onversadigde-vetsuur (linoleïensuur (C 18:2))-inhoud. Dit blyk uit hulle resultate dat cholesterol in die dieet met 'n hoë versadigde vetsuur-inhoud, 'n groter verhogende invloed op TC het as die invloed daarvan in 'n dieet met 'n hoë POV-verhouding.

Volgens Bonanome & Grundy (1988) en Rossenberg & Schaefer (1985) verhoog steariensuur, 'n VVS, nie plasma-cholesterolvlakke nie. Volgens Stone (1987) het verskillende tipes VVS verskillende effekte op serumcholesterol. VVS met kettings van 12-14 C, soos kokosvet, palmolie en botter het 'n

groter vermoë om serumcholesterol te verhoog as die langketting VVS. Epidemiologiese studies het aangetoon dat hoë plasma-cholesterolvlakke meestal geassosieer word met 'n hoë VVS-inname (Grundy, 1987).

Olyfolie ('n ryk bron van die MOV oleïensuur (C18:1 n-6)) word in baie studies as plasebo vir kontrolegroepe gebruik (Rogers et al., 1987). Epidemiologiese studies toon aan dat MOV (spesifiek oleïensuur) 'n beskermende effek het op KHS in bevolkingsgroepe waar die vetinname so hoog as 40% van die totale kalorieë is (Grundy, 1987). Volgens Grundy (1987) is oleïensuur neutraal in sy effek op TC, en dien as basislyn waarmee ander VS vergelyk kan word. In twee onlangse studies met oleïensuur deur Mattson & Grundy (1985) en Mensink & Katan (1987) is egter aangetoon dat oleïensuur effektief was in die verlaging van TC.

Die voordelige effekte van MOV in die dieet word deur Grundy & Bonanome (1988) as volg opgesom:

- MOV verlaag plasma LDL-vlakke wanneer VVS vervang word met MOV.
- MOV verhoog nie TG-vlakke nie.
- MOV verlaag nie HDL-vlakke nie.
- MOV verhoog die smaaklikheid van lae (versadigde) vetdiëte.
- MOV verlaag moontlik die risiko vir KHS.
- MOV onderdruk nie die immuunsisteem in laboratoriumstudies nie.

**Ander faktore wat serumlipiede beïnvloed**

### **Tipe proteïen**

Onlangse studies (Kritchevsky, 1986; Sanghvi et al., 1985) het gevind dat 'n dieet bestaande uit plant- en dierlike proteïene meer cholesterolemies was as 'n dieet net uit plantproteïene.

Terpstra et al. (1984) het in 'n eksperiment met bobbejane aangetoon dat die tipe proteïen die TC (veral in die vorm van LDL-C), beïnvloed. In menslike eksperimente deur Truswell (1978), waar hy dierlike proteïene met plantproteïene vervang het, is 'n verlaging in plasma cholesterol aangetoon. Dit kan moontlik toegeskryf word aan 'n verhoogde dieetvesel-inname in die plantvoedsel. Carroll et al. (1978) het by gesonde jong normolipidemiese

persone gevind dat die TC gemiddeld 5% hoër was met 'n gemengde proteïen-dieet as met 'n dieet wat hoofsaaklik plantproteïene bevat het.

Die rol van die tipe proteïen in die dieet op serumcholesterol is egter nog onduidelik. Dit is moontlik dat die effek van proteïene deur ander dieetkomponente beïnvloed sal word.

## Dieetvesel

Fisiologiese en biochemiese studies dui daarop dat verskillende soorte dieetvesel (oplosbare versus onoplosbare komponente), verskillende effekte in die liggaam het. Volgens Morris et al. (1977) is daar 'n verband tussen die totale hoeveelheid dieetvesel in die dieet en die voorkoms van KHS. In 'n ondersoek deur Kirby et al. (1981) is gevind dat TC en LDL-C verlaag met 'n dieet wat 94 g hawersemels bevat. TC van persone met 'n groot inname van vrugte- en groentevesel is laer (Burr et al., 1985). Pektien en ander jelvormende dieetveselkomponente verlaag TC van hipercholesterolemiese proefdiere (Vorster, 1984) en proefpersone (Venter et al., 1987). Die meganismes waardeur oplosbare dieetveselkomponente serumcholesterolkonsentrasies verlaag is kompleks. Vorster (1987a) som die verskillende moontlikhede as volg op:

- Dieetveselkomponente bind galsoute in die dun- en dikderm, wat die enterohepatiese sirkulasie van galsoute verminder. Meer galsure word in die lewer uit cholesterol gesintetiseer, wat in verlaagde lewer- en serumcholesterolvlakke sal resulteer.
- Dieetveselkomponente verhoog deur verskeie meganismes insulien sensitiwiteit. Die verbeterde insulienwerking word met hoër vlakke HDL-C in die bloed geassosieer.
- Dieetveselkomponente beïnvloed ook die plek van vetvertering in die dunderm en dus die samestelling en vorm van chilomikrone, wat hul uiteindelijke metabolisme sal beïnvloed.
- Die afbraakprodukte van dieetvesel in die dikderm (kortkettingvetsure) dra waarskynlik by tot die hipocholesterolemiese effek daarvan.

## Alkohol

Volgens Ernst et al. (1980) is daar 'n positiewe korrelasie tussen HDL-vlakke en die hoeveelheid alkoholname by mans en vroue, ongeag die tipe alkohol wat ingeneem word. Verskeie outeurs (Crouse & Grundy, 1984; Spritz, 1979) beweer dat alkoholname positief korreleer met plasma-TG en negatief met LDL-C. Alkoholname uitgedruk as bydrae tot energie-inname was betekenisvol verwant aan serumcholesterol tydens die Zutphen studie (1985). Volgens Diehl et al. (1988) het alkohol-inname 'n sterk positiewe korrelasie met HDL<sub>3</sub>-C-vlakke.

## SAMEVATTING

- Uit die voorafgaande blyk dit dat daar die afgelope paar dekades baie navorsing oor die effek van dieet op serumlipiede en veral cholesterol gedoen is, maar daar is nog onduidelikheid en teenstrydigheid oor sommige effekte.
- Navorsing oor eierinname is belangrik omdat eiers 'n ryk bron van cholesterol is. Die tekortkoming in baie van die studies oor eierinname is die duur van die studies. Die verskynsel van reageerders en nie-reageerders met dieetcholesterolname bemoeilik verder interpretering van data.
- Oplosbare dieetveselkomponente is hipocholesterolemies.
- Daar is redelike sekerheid dat VVS hipercholesterolemies is en dat POV cholesterolvlakke in die bloed verlaag. Die rol van MOV is nog onduidelik en behoort verder ondersoek te word.

### 2.1.6 Omgewingsfaktore wat serum- of plasmalipiede beïnvloed

#### Fisiese aktiwiteit

Daar is bewyse dat fisiese aktiwiteit beskerming bied teen KHS. Volgens die Wêreldgesondheidsorganisaie (World Health Organization, 1981) en Turner & Ball (1976) verlaag gereelde oefening die bloedcholesterolvlak. Persone wat gereeld oefen toon verhoogde HDL-C vlakke, wat 'n beskermde uit-

werking op die ontwikkeling van KHS het (Fuster, 1982). Volgens Weltman et al. (1980) verlaag matige oefening van 10 weke LDL en VLDL, maar HDL word nie beïnvloed nie. Uit die literatuur blyk dit dat daar 'n redelike konstante patroon van verlaagde plasma-TG-, VLDL-, en LDL-C-vlakke en verhoogde vlakke van HDL-C by persone voorkom wat aan streng fisiese aktiwiteite blootgestel is (Enger et al., 1980; Superko et al., 1985). Enger et al. (1980) het gevind dat fikse atlete na blootstelling aan een streng oefening se HDL 12% verhoog het direk na die oefening en nog steeds verhoog was na 4 dae. LDL, VLDL en TG-vlakke het na die oefening gedaal; LDL en VLDL was steeds verlaag na 4 dae terwyl TG na 2 dae herstel het.

Nadat fikse mans 20 km gedraf het, het die lipoproteïenlipase-aktiwiteit 2.1 keer in skeletspiere verhoog en 20% in vetweefsel, terwyl daar geen verandering in serumlipiede of lipoproteïenkonsentrasies was nie (Taskinen et al., 1980). Haskell et al. (1980) het tydens 'n omvattende navorsingsprojek gevind dat die HDL-vlakke van beide mans en vroue hoër is wanneer die persone meer aktief was. Hierdie assosiasie was onafhanklik van ander faktore wat HDL beïnvloed. Kekki (1980) en Nikkila et al. (1978) het gerapporteer dat die lipoproteïenlipase-aktiwiteit in vetweefsel verhoog, en dat dit positief gekorreleer het met die plasma-HDL-C-konsentrasie.

Die presiese meganisme waarvolgens dié veranderinge plaasvind is nog nie bekend nie. 'n Moontlike meganisme is dat fisiese aktiwiteit die lipoproteïenlipase-aktiwiteit in vetweefsel verhoog, VLDL-katabolisme verhoog en 'n groot persentasie van die vrye cholesterol, fosfolipiede en apoproteïene op HDL oorgedra word sodat HDL styg. 'n Sekere drempel moet eers oorskrei word voordat 'n gunstige invloed op HDL as gevolg van fisiese aktiwiteit verkry kan word. Hierdie drempel kan omskryf word as die hoeveelheid energie verbruik, die tipe, duur en frekwensie van die fisiese aktiwiteit (Superko et al., 1985).

### **Rookgewoonte**

Die Hartstigting van Suid-Afrika en verskeie navorsers (Colditz et al., 1988; Fuster, 1982; Renaud et al., 1985; WHO, 1981) beskou sigareetrook as een van die drie hooforsake van KHS. Volgens Caro et al. (1987) verhoog die rook van sigarette die hartslag en arteriële bloeddruk en beïnvloed daarom moontlik die patroon van arteriële bloedvloei.

Rokers se gemiddelde HDL-C is 9 mg /dl laer as dié van nie-rokers. As 'n persoon ophou rook begin sy HDL-C onmiddellik verhoog en kan tot 'n jaar neem om normale vlakke te bereik (Stamford et al., 1986). Hjermand et al. (1981) het tydens die Oslo-studie gevind dat TC met gemiddeld 13% verlaag wanneer die gebruik van tabak met 45% verlaag word. Volgens Heyden et al. (1979) was die LDL-vlakke merkbaar hoër in persone wat gerook het en meer as vyf koppies koffie daagliks gedrink het as in rokers wat nie koffie gedrink het nie. Koffie en rook interreageer en affekteer LDL en TC, maar koffie alleen het geen effek nie. Nadat middeljarige mans met verhoogde risikofaktore vir KHS aanbeveel was om op te hou rook en hul dieetgewoontes te verander, was die voorkoms van miokardiale infarksie 47% laer as in die kontrolegroep na 'n tydperk van vyf jaar (Hjermand et al., 1981).

Criqui (1980a) het ook gerapporteer dat rokers betekenisvol laer HDL-C-vlakke het as nie-rokers, en dat strawwe rokers nog laer HDL-C-vlakke as ligte rokers het. Hierdie resultate dui daarop dat sigaretrook geassosieer word met redelike lae HDL-C-vlakke. Gleuck et al. (1980) bevestig ook dat rokers laer HDL-C-vlakke as nie-rokers het. Criqui (1980a) het ook gevind dat sodra die rookgewoonte gestaak word, die HDL-C-vlakke weer verhoog.

Die verwantskap tussen die rookgewoonte en KHS mag moontlik ook deur sigaretrook se effek op plasmafibrinogeen gemedieer word. Epidemiologiese studies waarin plasmafibrinogeenvlakke gemeet is (Kannel et al., 1987; Meade et al., 1986; Wilhelmsen et al., 1984) het almal verhoogde vlakke by rokers gerapporteer. Die rookgewoonte verhoog sirkulerende vrye vetsuurvlakke (Kershbaum et al., 1961), en dit is bekend dat vrye vetsure 'n stimulus vir fibrinogeen-vrystelling is (Pickart & Thaler, 1980).

### Liggaamsmassa

In verskeie epidemiologiese studies is 'n betekenisvolle positiewe korrelasie tussen liggaamsmassa en serumcholesterol waargeneem (Kannel et al., 1979; Nichols et al., 1976 en Zutphen studie, 1985). In sommige studies is geen verwantskap waargeneem nie (Gibson et al., 1975). Die Zutphen studie (1985) het 'n statistiese betekenisvolle verwantskap in drie studies ( $P < 0.001$ ) tussen liggaamsmassa en serumcholesterol aangetoon. In hierdie studie is 'n verandering in liggaamsmassa van 1 kg met 'n verandering in

serumcholesterol van 2 mg /dl geassosieer. Die oormatige sterftes in diegene wat oormassa is, is hoofsaaklik te wyte aan KHS, serebrovaskulêre siektes en diabetes. In die algemeen kan prospektiewe studies van KHS egter nie oormassa as 'n onafhanklike risikofaktor identifiseer nie (Rossouw, 1989).

## 2.2 SERUMPROTEÏENE

### 2.2.1 Inleiding

In die onderhawige studie is die invloed van die dieetingrepe op die totale proteïen-, albumien- en fibrinogeenvlakke van serum en plasma ondersoek. Die fisiologiese eienskappe van hierdie proteïene sal kortliks bespreek word.

Proteïene word deur Brink (1988) gedefinieer as stikstofhoudende organiese stowwe van groot molekulêre massa wat kenmerkend in lewende protoplasma deur die koppeling van aminosure gevorm word. Proteïene maak sowat 80% van die vogvrye liggaam uit (Meyer, 1983) en speel 'n kernrol in die meeste biologiese prosesse (Stryer, 1981). Die belangrikheid van hierdie funksies word deur Meyer (1983) en Stryer (1981) soos volg saamgevat:

- Ensiematiese katalise: duisende ensieme en 'n hele aantal hormone beheer die metaboliese reaksies van die selle.
- Transport en storing: baie klein molekule en ionë word vervoer deur spesifieke proteïene, byvoorbeeld hemoglobien vervoer suurstof in eritrosiete.
- Beweging (spierkontraksie): proteïene is die hoofkomponent van spiere.
- Meganiese ondersteuning: die teenwoordigheid van kollageen, 'n fibreuse proteïen.
- Immunitet: betrokke by die beskerming van die liggaam teen patogene mikroörganismes en toksiene byvoorbeeld teenliggame.
- Opwekking en voortplanting van senuwee-impulse: die reaksie van senuweeselle tot spesifieke stimuli word bepaal deur reseptorproteïene.
- Beheer van groei en differensiasie.
- Dien as substraat vir die sintese van ander stowwe, byvoorbeeld glukose.

- Goeie buffer en help dus om die pH van die liggaamsvloeistowwe te stabiliseer.
- Speel vername rol in osmotiese prosesse.
- Die enigste bron van stikstof vir die liggaam en
- Is 'n potensiële energiebron.

Guyton (1986) onderskei drie hoofipes proteïene in die plasma:

- albumien: verantwoordelik vir die kolloïdaal-osmotiese druk. Wanneer die konsentrasie proteïene in die plasma te laag daal om die normale kolloïdaal-osmotiese druk te handhaaf, verhoog die produksie van plasmaproteïene geweldig in die lewer;
- globulien: nodig vir die vorming van teenliggame;
- fibrinogeen: word benodig vir die proses van bloedstolling.

Al drie bogenoemde proteïene word in die lewer gevorm en dan in die bloed vrygestel; slegs 'n klein gedeelte van die globulien word hoofsaaklik in die limfoïede weefsel gevorm (Guyton, 1986).

### 2.2.2 Albumien

Volgens West (1981) verteenwoordig albumien ongeveer 60% van die totale plasmaproteïene. Albumien word gesintetiseer deur hepatosiete in die lewer (Martin, 1985). 'n Verhoging in plasma-aminosure na 'n maaltyd wat proteïene bevat stimuleer die lewer se sintese van albumien (West, 1981). Albumien het 'n biologiese intravaskulêre halfleeftyd van 19 dae, waarvan twee-vyftes intravaskulêr en drie-vyftes ekstravaskulêr is (Peters, 1975; soos aangehaal deur West, 1981). Albumien het 'n relatiewe molekulêre massa van 69 000 dalton (Meyer, 1983) en is die proteïen wat in die hoogste konsentrasie (33-55 g /ℓ) in die bloed van gesonde persone teenwoordig is (Martin, 1985). 'n Plasma-albumienkonsentrasie laer as 35 g /ℓ dui op 'n proteïengebrek, en van 15 g /ℓ of laer op 'n ernstige proteïengebrek (Davidson et al., 1979). Lae vlakke van albumien word gevind in persone met lewersiektes en in persone met toestande waarin albumiensintese ver-

minder. Dit gaan gepaard met verliese van groot hoeveelhede albumien via die urien (albuminurie) of in die gastrointestinale kanaal (West, 1981).

As gevolg van albumien se plasmakonsentrasie en relatiewe lae molekulêre massa, is albumien die belangrikste proteïen verantwoordelik vir die kolloïdaal-osmotiese druk in die plasma (West, 1981). Albumien is ook verantwoordelik vir belangrike transportfunksies. Albumien dien as sekondêre draer vir ongeveer 10% tiroksien, en ongeveer 15% kortisol (Martin, 1985). Deur te bind met albumien is die enigste fisiologiese meganisme vir die vervoer van vetsure in die plasma (Martin, 1985; West, 1981). Albumien vervoer bilirubien vanaf mononukluêre fagosiete na die lewer vir uitskeiding (West, 1981). Volgens Davidson et al. (1979) gee serum-albumien 'n aanduiding van voedingstatus.

### 2.2.3 Fibrinogeen

#### INLEIDING

Fibrinogeen is 'n oplosbare plasmaproteïen wat in die lewerparenchiemselle teen 'n tempo van 31-34 mg /kg liggaamsmassa /dag gevorm word (Koj, 1974; Meyer, 1983; Yu et al., 1986). Die fibrinogeenmolekuul het 'n molekulêre massa van 340 000 dalton (Meyer, 1983), is 450 Å lank en 90 Å in deursnit en besit 'n totaal van ongeveer 3 000 aminosure (Hall & Slyter, 1959). Fibrinogeen is 'n hoogs-oplosbare molekuul in die plasma (Stryer, 1981). Die fibrinogeenkonsentrasie in die plasma is 'n belangrike voorspeller van verskeie patologiese toestande (Spaet, 1982). Fibrinogeen is 'n akute-fase proteïen waarvan die konsentrasie in plasma tydens die akute-fase van die inflammatoriese proses verhoog (West, 1985).

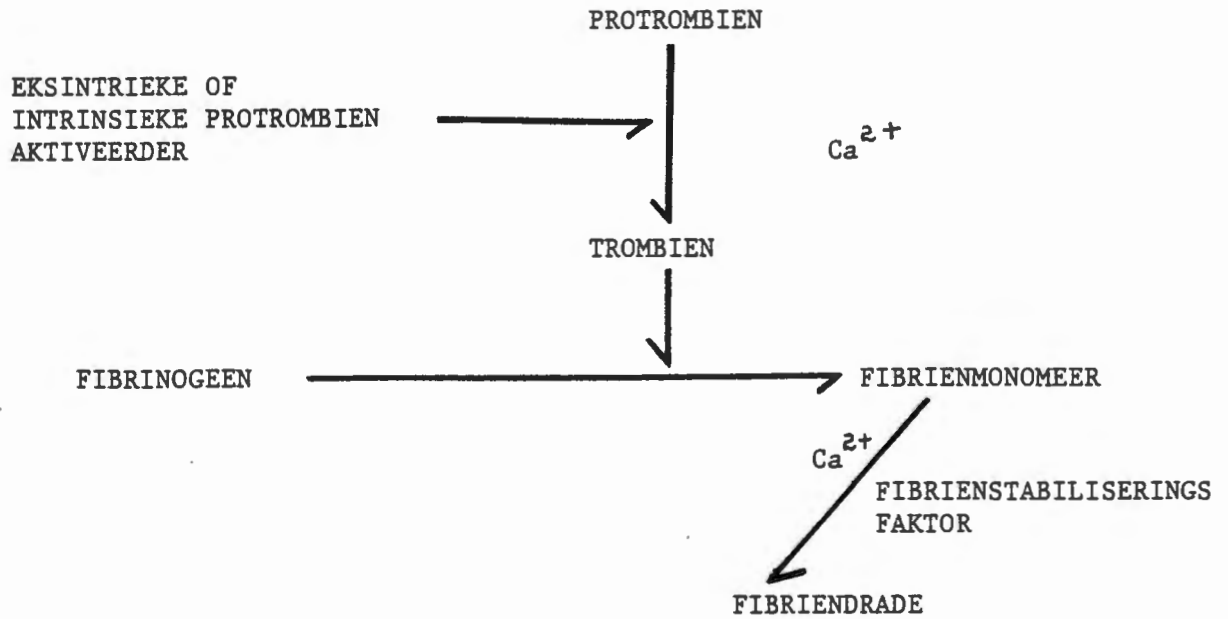
Die fibrinogeenmolekuul is simmetries en bestaan uit twee  $\alpha$ -, twee  $\beta$ - en twee  $\gamma$ -kettings ( $\alpha_2\beta_2\gamma_2$ ) (Meyer, 1983; West, 1983; Yu et al., 1986). Elektronmikroskopie het aan die lig gebring dat die fibrinogeenmolekuul 'n trinodulêre struktuur besit (West, 1985). Volgens laasgenoemde outeur is die biologiese intravaskulêre halfleeftyd van fibrinogeen 4-5 dae in gesonde persone. Volgens Koj (1974) is die biologiese halfleeftyd van fibrinogeen

3-4 dae. Ongeveer 75-80% van die totale liggaamsfibrinogeen is in 'n intravaskulêre poel. Die klein hoeveelheid fibrinogeen (20-25%) in die ekstrasellulêre poel, reflekteer moontlik die groot struktuur (340 000 dalton) van die fibrinogeenmolekuul (West, 1985). Fibrinogeen word ook gevind in plaatjie-alfa-granules (Kaplan, 1979). Hierdie fibrinogeen word vrygestel en kataliseer aggregasie (Marguerie, et al., 1986). Onlangse studies toon aan dat plasmafibrinogeen en plaatjiefibrinogeen in hul  $\alpha$ -kettingverbinding (Francis, 1984) en funksionele aktiwiteit (Kaplan, 1981) van mekaar verskil. Onlangse navorsing fokus op drie aspekte van plaatjiefibrinogeen-interaksies: (i) identifisering van spesifieke plaatjiebinding-ligging vir fibrinogeen; (ii) lokalisering van streke op die fibrinogeenmolekuul wat met plaatjies reageer; en (iii) bepaling van die oorsprong van die plaatjiefibrinogeenreseptor (Peerschke, 1985).

Die gemiddelde plasmafibrinogeenwaardes word deur Meade et al. (1977) in die "Northwick Park Heart Study" aangetoon as  $284.2 \pm 69.2$  mg/dl vir 1410 mans en  $296.2 \pm 66.2$  mg/dl vir 610 dames. West (1985) gee 'n normale waarde van 250 mg/dl aan. Meyer (1983) noem 'n normale reikwydte van 200-400 mg/dl. Daar is dus nog onsekerheid oor die normale waarde van plasmafibrinogeen. Fibrinogeen speel 'n sentrale rol in die bloedstollingsproses, en volgens Meade et al. (1986) word verhoogde fibrinogeenvlakke as 'n risikofaktor vir koronêre hartvatsiekte beskou.

## FIBRINOGEEN SE FUNKSIE IN HEMOSTASE

Fibrinogeen word deur trombin na fibrienmonomere gekataliseer (West, 1985) (figuur 2.8). Trombin is 'n ensiem met proteolitiese vermoëns. Fibrinogeen word in die laaste fase van die stollingsproses deur trombin na fibrienmonomere gekataliseer (Guyton, 1986; West 1985). Trombin splyt vier arginien-glisien peptiedbande. Vier peptiede word vrygestel: 'n A-peptied vanaf elk van die twee  $\alpha$ -kettings en 'n B-peptied vanaf elk van die twee  $\beta$ -kettings. Hierdie A- en B-peptiede staan bekend as fibrinopeptiede (Stryer, 1981). Fibrienmonomere het die outomatiese vermoë om met ander fibrienmonomere te polimeriseer. Dus, baie fibrienmonomeermolekule bind binne sekondes in lang fibriendrade wat die raamwerk van 'n bloedklont vorm (Guyton, 1986; West, 1985).

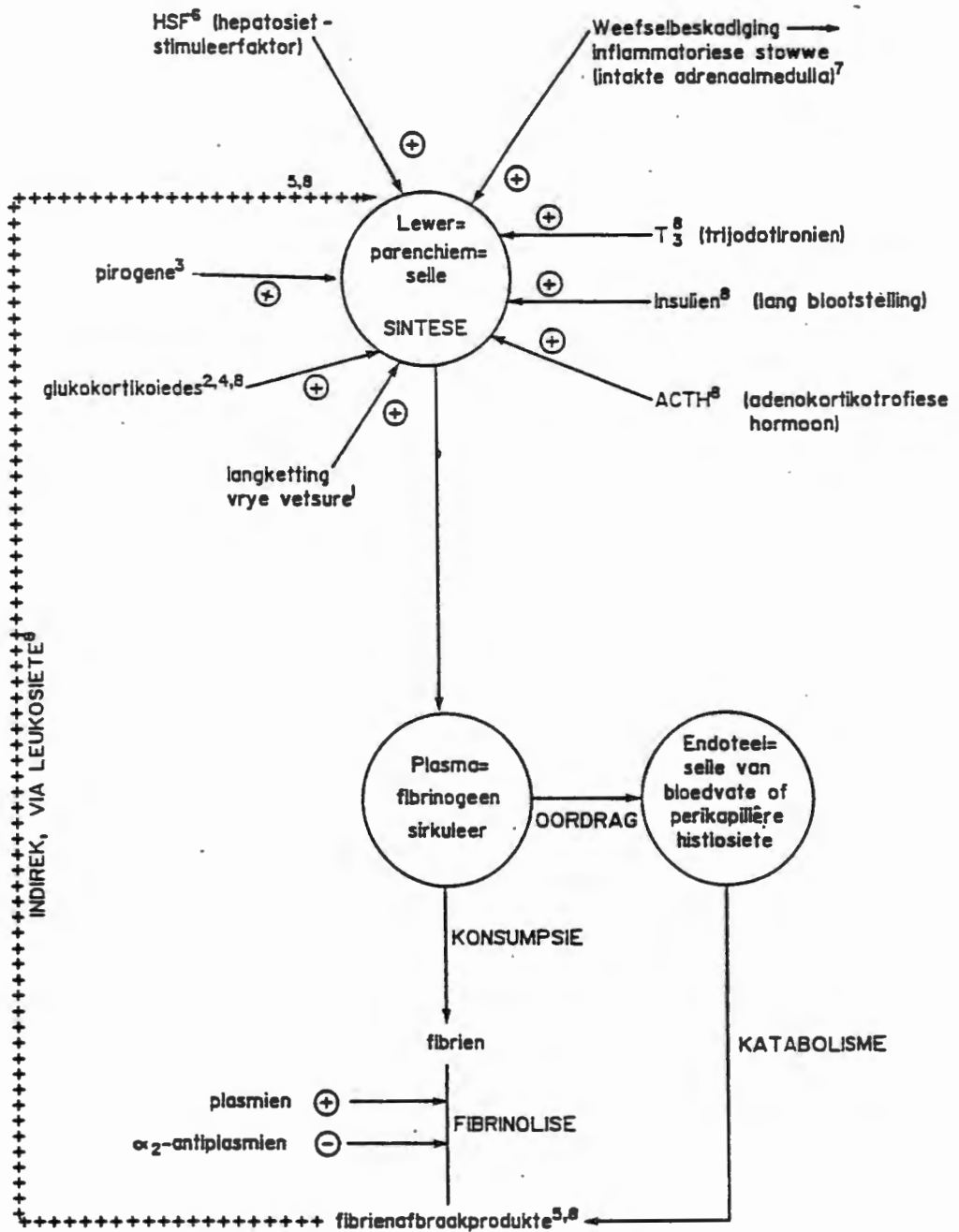


FIGUUR 2.8 FIBRINOGEEN WORD DEUR TROMBIEN NA FIBRIENMONOMERE GEKATALISEER (Guyton, 1984)

Fibrinogeen is verder noodsaaklik vir die proses van plaatjie-aggregasie wat bloedstolling voorafgaan (Peerschke, 1985). Plaatjie-aggregasie is 'n energie- en divalente kation ( $\text{Ca}^{+2}/\text{Mg}^{+2}$ )-noodsaaklike proses wat geïnhibeer word deur lae pH (laer as 6.5), lae temperatuur (laer as  $8^{\circ}\text{C}$ ), stowwe wat intrasellulêre sikliese AMP verhoog ( $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGI}_2$ , sulfhidriël-groep inhibeerders, p-chloromerkuribenzoaat (PCMB)), lokale narkose, antihistamiene en nie-steroïed-anti-inflammatoriese stowwe (Holmsen et al., 1979; Peerschke 1985). Brass et al. (1984) en De Marco et al., (1985) noem dat studies van plaatjie-aggregasie reeds in die vroeë sestigerjare aangetoon het dat fibrinogeen 'n kofaktor is. Daar is gerapporteer dat pasiënte met ernstige afibrinogenemie lang bloeitye het en dat hulle plaatjie-aggregasie in sitraat-plaatjieryke plasma abnormaal is (Peerschke, 1985).

## OMSET EN SINTESE VAN FIBRINOGEEN

Soos reeds genoem vind fibrinogeensintese in die lewerparenchiemselle (hepatosiete) teen 'n tempo van 31-34 mg /kg liggaamsmassa /dag plaas (Koj, 1974; Meyer, 1983; Yu et al., 1986). In figuur 2.9 word verskillende faktore wat fibrinogeenomset beïnvloed opgesom. Die figuur toon aan dat plasmafibrinogeen nie 'n negatiewe terugkoppelingreaksie op sy eie sintese het nie, maar dat fibrinogeenaafbraakprodukte sintese stimuleer. Trombien omvorm fibrinogeen tot fibrien deur die fibrinopeptiede af te splyt (Jackson & Nemerson, 1980; Meyer, 1983). Eers word 'n fibrinopeptied ( $=A^{fP}$ ) vanaf die  $\alpha$ -ketting verwyder en die fibrienmolekule (fibrinogeen-B) assosieer dan ent-tot-ent. Vervolgens word 'n tweede fibrinopeptied ( $=B^{fP}$ ) vanaf die  $\beta$ -ketting afgesplyt waarna die molekule lateraal deur middel van waterstof- en hidrofobebindings polimeriseer om fibriendrade te vorm, waarin bloedvloeistof en bloedselle verstrik is (Meyer, 1983), (figuur 2.10).

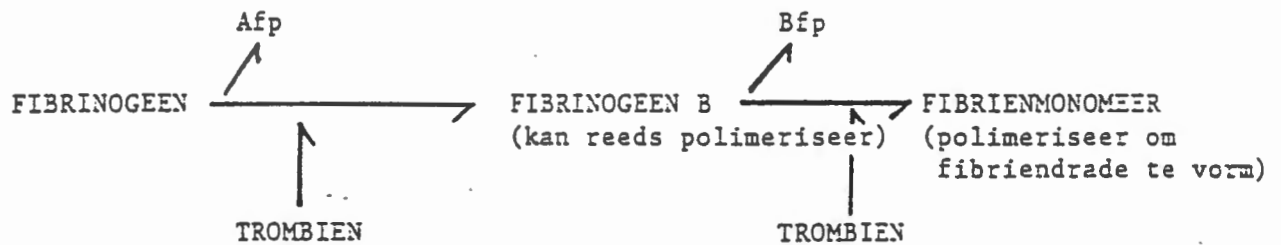


FIGUUR 2.9 SKEMATIESE VOORSTELLING VAN FIBRINOGEENOMSET

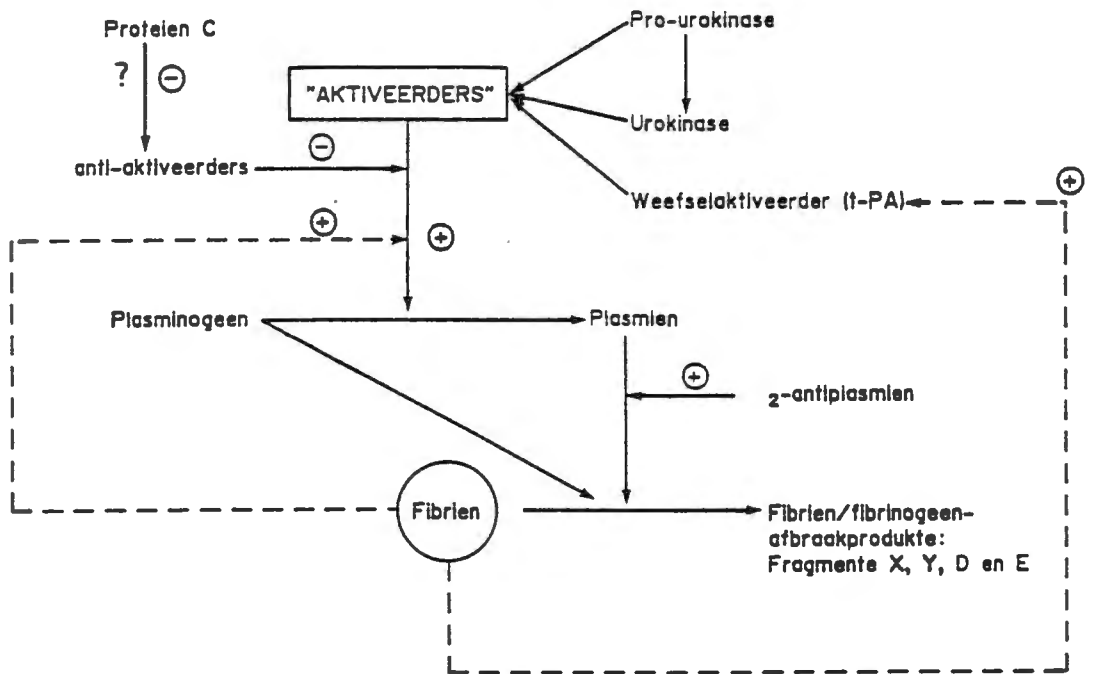
- |                              |                             |
|------------------------------|-----------------------------|
| 1. Pilgeram & Pickart (1968) | 5. Princen et al. (1985)    |
| 2. Princen et al. (1984)     | 6. Fuller et al. (1985)     |
| 3. Limãos et al. (1985)      | 7. Gravotto et al. (1985)   |
| 4. Kalvaria et al. (1986)    | 8. Grieninger et al. (1983) |

+++++++ Positiewe terugkoppeling

Volgens Lijnen (1986) kan fibrinogeen op twee maniere uit plasma verwyder word: (i) na die vorming van fibrien, word dit tydens fibrinolise deur plasmien afgebreek; (ii) fibrinogeen word ook uit die intravaskulêre ruimte na selle oorgedra waar dit gekataboliseer word. Hierdie katabolisme vind moontlik in die endoteelselle van bloedvate en ook die perikapillêre histiosiete plaas. Hierdie katabolisme is onafhanklik van fibrienvorming. Die snelheid van katabolisme word bepaal deur die endositiese aktiwiteit van die betrokke selle (Regoeczi, 1974). O'Connor et al. (1984) toon aan dat verhoogde plasmafibrinogeenvlakke dikwels met verlaagde fibrinolitiese aktiwiteit geassosieer word. Die fibrinoliseproses word skematies in figuur 2.11 voorgestel.



FIGUUR 2.10 FIBRINOPEPTIEDE WAT DEUR TROMBIEN VAN FIBRINOGEEN AFGESPLYT WORD EN SPONTAAN POLIMERISEER OM FIBRIENDRADE TE VORM (Meyer, 1983)



--- Fibrin sneller die fibrinolise proses

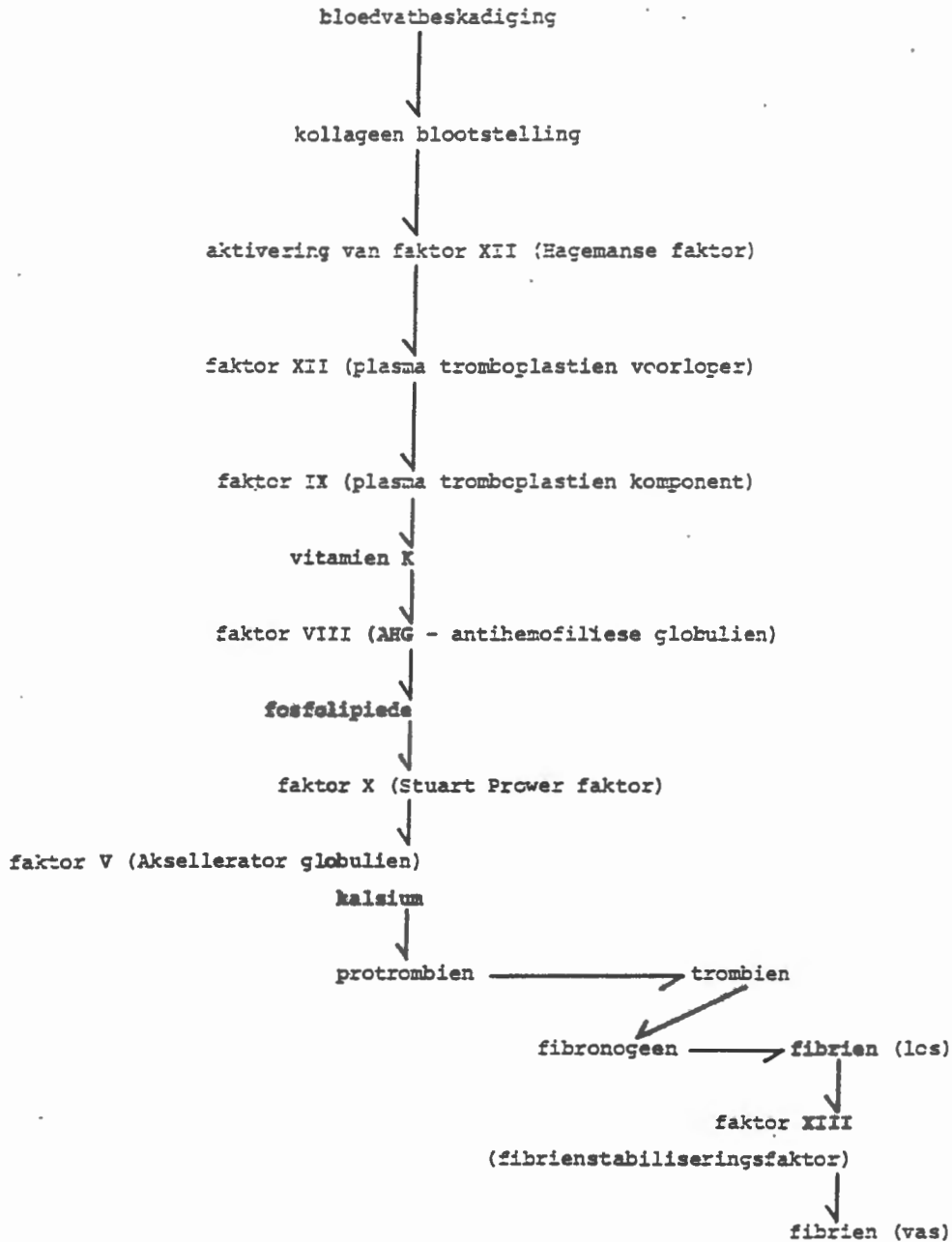
FIGUUR 2.11 SKEMATIESE VORSTELLING VAN DIE FIBRINOLISEPROSES (Lijnen, 1986; West, 1985)

#### OMSETTING VAN FIBRINOGEEN NA FIBRIEN

Volgens Meyer et al. (1983), betrek die omskakeling van bloed na 'n stolsel die omskakeling van die plasmaproteïen en fibrinogeen na fibrien. Die vraag ontstaan hoe vind hierdie omskakeling van fibrinogeen na fibrien plaas? Hierdie omskakeling word deur twee weë geïnisieer (Meyer, 1983).

## Intrinsieke stollingsweg

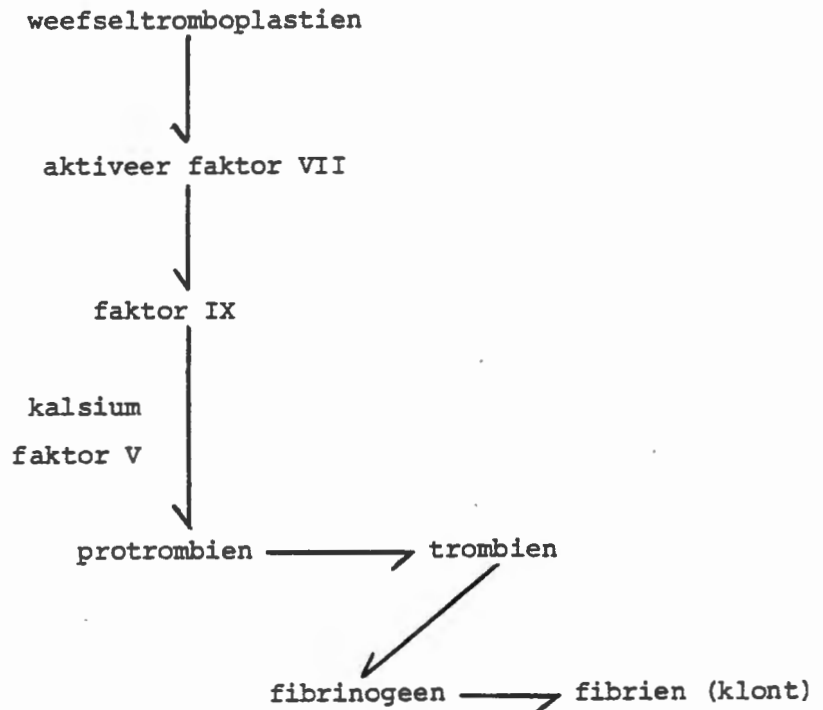
Die intrinsieke stelsel (figuur 2.12) omsluit die volgende stappe: (a) aktivering van faktor XII (Hagemanfaktor); (b) omvorming van faktor IX tot faktor IXa deur faktor XIa; en (c) omvorming van faktor X tot faktor Xa deur faktor IXa met die hulp van plaatjiefaktor 3,  $Ca^{2+}$  en faktor VIII (Meyer, 1983).



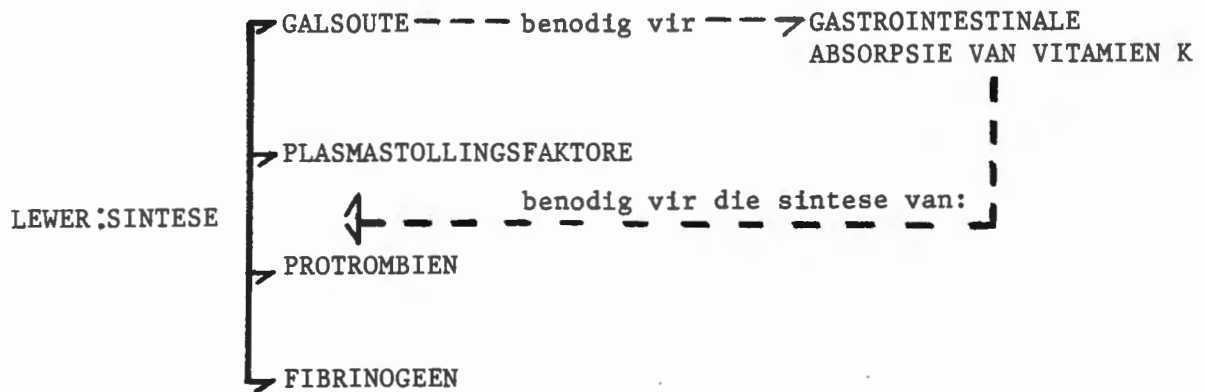
FIGUUR 2.12 SKEMATIESE VOORSTELLING VAN DIE INTRINSIEKE WEG VAN BLOEDSTOLLING (Ganong, 1981)

## Eksintrieke stelsel (Figuur 2.13)

In dié geval vorm aktiewe weefselfaktor 'n kompleks met faktor VII in die teenwoordigheid van weefsellipiede; met behulp van  $\text{Ca}^{2+}$  omvorm hierdie kompleks faktor X tot faktor Xa (Meyer, 1983). Figuur 2.14 gee 'n opsomming van die rol wat die lewer en vitamien K speel in die sintese van plasmastollingsfaktore en fibrinogeen.



FIGUUR 2.13 SKEMATIESE VOORSTELLING VAN DIE EKSINTRIEKE WEG VAN BLOEDSTOLLING (Ganong, 1981).



FIGUUR 2.14 DIE ROL VAN DIE LEWER EN VITAMIE K IN DIE SINTESE VAN PLASTOLLINGSFAKTORE EN FIBRINOGEEN (Stryer, 1981)

#### FIBRINOGEEN AS RISIKOFAKTOR VIR KHS

Epidemiologiese en kliniese studies illustreer duidelik 'n verwantskap tussen plasmafibrinogeen en KHS (Meade et al., 1977; Meade, 1984). Vier onlangse epidemiologiese studies het aangedui dat verhoogde vlakke van plasmafibrinogeen geassosieer word met KHS (Kannel et al., 1987; Meade et al., 1986; Stone & Thorp, 1985; Wilhelmsen et al., 1984). In 'n studie deur Letcher et al. (1981) was fibrinogeen grootliks verantwoordelik vir die verhoogde plasmaviskositeit in hipertensiewe pasiënte. Volgens hierdie outeur het verhoogde plasmafibrinogeenvlakke ook plasmaviskositeit beïnvloed en verhoogde hematokritwaardes tot gevolg gehad. Die bewyse van die betrokkenheid van verhoogde fibrinogeenvlakke word ondersteun deur kliniese data (Lowe et al., 1980; O'Connor et al., 1984), asook in eksperimentele werk

waarin moontlike meganismes ondersoek is (Smith, 1986). Hierdie studies dui aan dat verhoogde plasmafibrinogeen moontlik 'n oorsaaklike faktor in die ontwikkeling van aterosklerose is en nie net bloot 'n resultaat van die aterosklerotiese proses is nie. Lowe et al. (1980) het aangetoon dat pasiënte met meer gevorderde KHS, betekenisvol hoër fibrinogeenkonsentrasies as geson'de kontroleproefpersone gehad het. Die resultate van Sugrue et al. (1985) ondersteun ook hierdie verwantskap in hipercholesterolemiese pasiënte. Pasiënte met KHS se plasmafibrinogeen was betekenisvol hoër as pasiënte sonder demonstreerbare KHS (Sugrue et al., 1985). Volgens Smith & Staples (1981) is fibrien een van die belangrikste komponente van aterosklerotiese letsels.

#### ANDER FAKTORE WAT PLASMAFIBRINOGEENVLAKKE BEÏNVLOED

'n Studie deur myself op swartes het getoon dat verwestering van die dieet, soos gekenmerk deur 'n verlaagde inname van dieetvesel en 'n verhoogde inname van vette en suiker, met verhoogde plasmafibrinogeen geassosieer word (Kruger, 1987). Vorster et al. (1987b) het ook in 'n studie op swartes aanduidings gekry dat verwestering van die swartes se tradisionele dieet, fibrinogeenvlakke verhoog. Die rook van sigarette (Meade et al., 1986), toenemende ouderdom, obesiteit en die gebruik van kontraseptiewe steroïede (Meade et al., 1979), sosiale klas en werkspanning (Markowe et al., 1985), diabetes mellitus (Wardle et al., 1973), hipertriglisieridemie (Simpson et al., 1983) en moontlik 'n verlaagde dieetveselinname (Vorster et al., 1987a) is van die bekende faktore wat fibrinogeenkonsentrasies van die plasma verhoog.

#### GEBREK AAN FIBRINOGEEN

Tabel 2.9 gee 'n opsomming van toestande wat deur 'n gebrek aan fibrinogeen gekenmerk word.

**TABEL 2.9 OPSOMMING VAN TOESTANDE GEKENMERK DEUR 'N GEBREK AAN FIBRINOGEEN**

KLINIESE SINDROOM	OORSAAK
<p>Afibrinogenemie                      Hipofibrinogenemie                      Disfibrinogenemie                      (foutiewe molekuulkonstruksie)</p>	<p>1. Aangebore (seldsaam)                      2. Verwerf:                      (a) Uitgebreide lewerletsels wat fibrinogeenproduksie onderdruk, byvoorbeeld karsinomatose.                      (b) Toestande wat die ekstrasieke stollingsmeganisme en die fibrinolitiese meganisme aktiveer (Meyer, 1983)</p>
<p>Miëloproliferatiewe abnormaliteite</p>	<p>Abnormaliteite van plaatjie - glukoproteïene (plaatjie-glukoproteïene speel 'n belangrike rol in fibrinogeenbinding; verhoog plaatjie-fibrinogeen affiniteit) (Landolfi et al., 1988)</p>
<p>Fibrinolitiese defek</p>	<p>Verhoogde sirkulerende plasma-vlakke van weefseltipe plasminogeenaktiveerder (Dzik et al., 1988)</p>
<p>Genetiese variërende protrombien Salakta</p>	<p>Normale protrombien anti-geenvlak, maar verlaagde protrombienaktiwiteit (Bezaud et al., 1988)</p>
<p>Chroniese subdurale hematomas</p>	<p>Verhoogde weefselplasminogeen aktiveerder (Mochizuki, 1987)</p>

### 2.3 LEWERLIPIEDE

Die faktore wat lewerlipiede beïnvloed word vervolgens kortliks bespreek, aangesien die effek van die dieetingrepe in die onderhawige studie ook op lewercholesterol en totale lipiede bepaal is.

Die lewer speel 'n belangrike rol in lipiedmetabolisme (Stryer, 1981 en Martin, 1985). Wanneer lipiedbronne uitgeput is, word vetsure in die lewer gesintetiseer, ge-esterifiseer, en in die bloed gesekreter in die vorm van VLDL (Stryer, 1981). Die sintese van cholesterol deur die lewer word beheer deur 'n negatiewe-terugkoppelingsmeganisme waarby dieetcholesterol betrokke is: die inname van cholesterol inhibeer hepatiese sintese; omgekeerd, wanneer dieetcholesterol verlaag, verhoog hepatiese sintese (Vander et al., 1980). Dit is nog nie bekend of ander plasmalipoproteïene en die nuutgevormde cholesterol afkomstig van die lewer cholesterol sintese kan inhibeer nie. Oormatige energie-inname, ongeag die bron waarvan dit afkomstig is, veroorsaak verhoogde sintese van TG en soms van cholesterol in die lewer (Zeman, 1984).

Die lewer bevat normaalweg 5 tot 7% vet. Die twee belangrike hooforsake van lewervervetting by mense is 'n oormatige inname van etielalkohol en kwashiorkor. In eersgenoemde is daar 'n verhoogde hepatiese sintese van vetsure, terwyl onbeskikbare aminosure vir lipoproteïensintese moontlik die hooforsak tydens kwashiorkor is (Davidson et al., 1979).

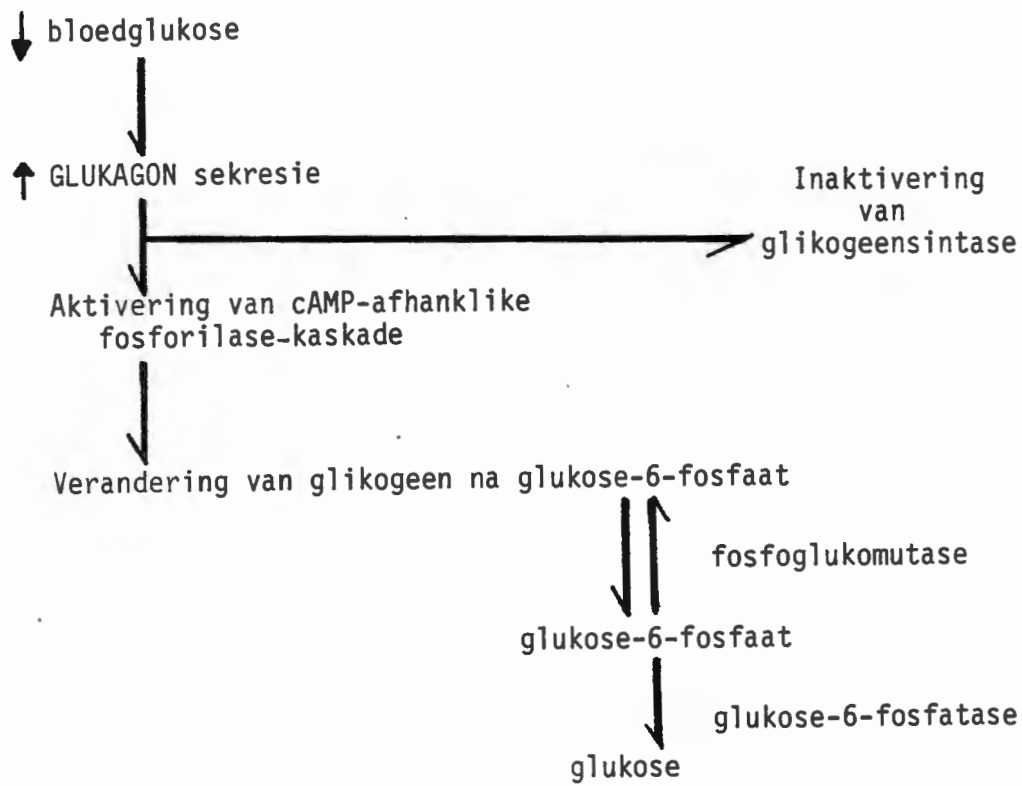
Die lewer kan genoeg cholesterol sintetiseer om die liggaamsbenodigdhede te bevredig, indien die dieet nie genoeg van hierdie lipiede voorsien nie. Die lewers van rotte reageer sterk op sulke dieet-ingrepe (Martin, 1985). Volgens Story (1981) lei verhoogde uitskeiding van galsoute tot 'n verhoogde sintese van galsure, en dus 'n verhoogde katabolisme van cholesterol in die lewer, met laer serum-TC-vlakke. Ongeveer 200-400 mg cholesterol word onder normale omstandighede daaglik gebruik vir die vervaardiging van galsure (Martin, 1985; Zeman, 1984). Laasgenoemde beweeg dan in die enterohepatiese sirkulasie. Hierdie proses vind slegs in die lewer plaas (Zeman, 1984).

## 2.4 LEWERGLIKOGEEN

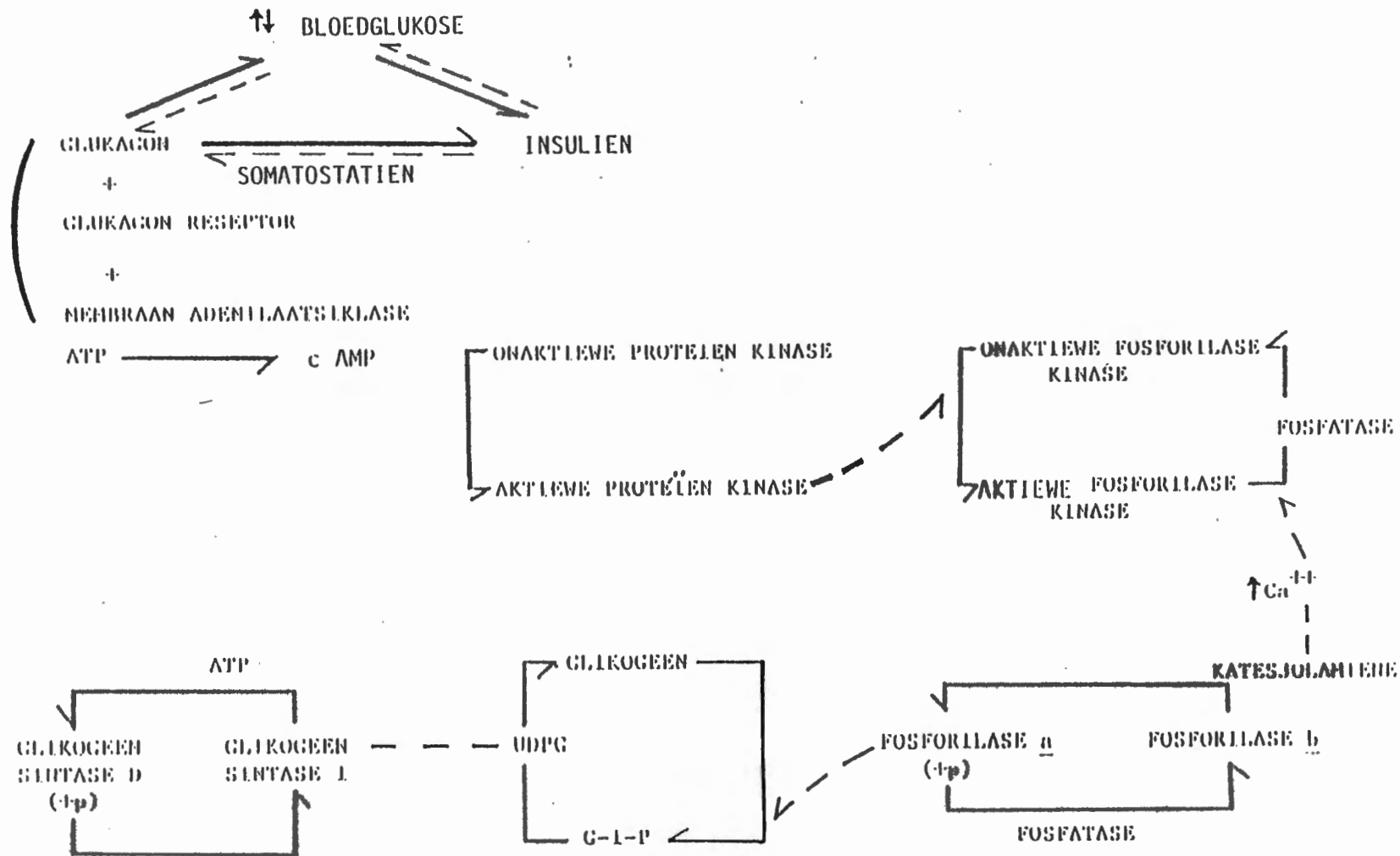
Tydens die absorptiewe fase, wanneer glukose uit die SVK geabsorbeer word en insulien deur die  $\beta$ -selle van die pankreas gesekreter word, sintetiseer lewerselle glikogeen uit glukose. Hierdie glikogeen word tydelik gestoor. Wanneer bloedglukosevlakke daal word die glikogeen weer na glukose verander as deel van 'n homeostatische meganisme wat verseker dat bloedglukosevlakke tussen nou grense beheer word sodat senuweeselle glukose vir energieverbruik beskikbaar het.

Glukagon is die mees belangrike fisiologiese stimulus vir glikogeenafbraak en vrystelling van glukose uit die lewer (West, 1981). Dit geskied deurdat glukagon se spesifieke membraanreseptor adenilaat-siklase aktiwiteit verhoog; dit verhoog dan proteïenkinase-aktiwiteit deur die sikliese AMP-meganisme (figuur 2.15). Simpatiese stimulasie veroorsaak vinnige afbraak van glikogeen na glukose in die lewer en daarna die vrystelling van glukose in die bloed (Guyton, 1986).

Die afbraak van glikogeen na glukose word deur die ensiem glikogeenfosforilase gekataliseer. Hierdie ensiem word deur adrenalien en glukagon geaktiveer via die adenilaat-siklase AMP-kaskadestelsel. Die hoofdoel van glikogenolise in die lewer is om die bloedglukose aan te vul. Dit word vermag deurdat die ensiem glukose-6-fosfatase, wat volop in die lewer is, glukose-6-fosfaat na glukose en fosfaatione splyt; die vrye glukose beweeg saam met die konsentrasiehelling na die bloed (figuur 2.15). Figuur 2.16 gee 'n skematiese voorstelling van glikogeenmetabolisme in die lewer (West, 1981).



FIGUUR 2.15 OMSETTING VAN LEWERGLIKOGEEN NA GLUKOSE  
(Martin, 1985)



65

FIGUUR 2.16 SKEMATIESE VOORSTELLING VAN GLIKOGEENMETABOLISME IN DIE LEWER EN DIE ENSIEME BETROKKE BY DIE REGULERING (West, 1981)

## 2.5 SAMEVATTING EN MOTIVERING VIR DIE GEBRUIK VAN DIE ROT AS PROEFDIER

Uit die literatuuroorsig is dit duidelik dat verskeie korttermynstudies (Tabel 2.6) aangetoon het dat daar 'n groot individuele variasie in serumcholesterol is wanneer dietcholesterol verhoog word. Die doel van hierdie studie was dus om die invloed van eierinnamings en die inname van suiwer cholesterol op serumlipiede en lewercholesterolvlakke by 'n rotmodel te ondersoek. Omdat hiperkoaguleerbaarheid, en veral verhoogde plasmafibrinogeen as een van die belangrikste risikofaktore vir KHS beskou word, is die invloed van die verskillende eksperimentele diëte ook op plasmafibrinogeen ondersoek. Effekte op serumalbumien, lewerlipiede en lewerglikogeen is ook ondersoek.

Die rot is nie die ideale proefdier om cholesterolmetabolisme te ondersoek nie. Rotte het nie 'n galblaas nie, het 'n besondere groot sekum, en dra 'n groot deel van serumcholesterol op HDL (Sanghvi et al., 1985). Dié probleem word omseil deur aan rotte bykomende galsout saam met die diëte te voer. Dietcholesterol plus galsout verhoog die rot se LDL-C en verlaag die HDL-C. Sodoende word 'n rotmodel geskep waarvan die serumlipiede ooreenkomste met dié van die mens vertoon.

Die Zuckerrot het te voorskyn gekom as gevolg van 'n spontane mutasie in 'n kruising tussen Merck Stock M en Sherman rotte (Zucker & Zucker, 1961). Die Zuckerrot staan bekend as die ideale model vir die studie van obesiteit (Gruen et al., 1978; Zucker & Zucker, 1961). Zuckerrotte word verdeel in twee groepe, naamlik die vetrot (homosigoties ten opsigte van die vetaleel) en die maerrot (heterosigoties ten opsigte van die vetaleel of homosigoties ten opsigte van die normale geen). Die homosigotiese Zucker vetrot (fa/fa) het volgens verskillende outeurs verskeie abnormaliteite. 'n Verhoging in plasmalipoproteïene, totale cholesterol, triasielgliserole, karkaslipiede, hepatiese glikogeenvlakke en -sintese, lipogeniese ensieme en plasma-insulien is aansienlik verhoog (Bray, 1977). Volgens hierdie outeur is die plasmaglukagonkonsentrasie verlaag, asook glukagonvrystelling in reaksie tot arginienstimulasie (Bray, 1977). Volgens Stoltz et al. (1981) en Giallard et al. (1982) het die homosigotiese Zucker vetrot verhoogde plasmafibrinogeenvlakke ( $4.41 \pm 0.21$  g/l), en 'n hiperviskositeit, primêr verwant aan die hiperfibrinogenemie. Volgens Stoltz et al. (1981) is die

albumienkonsentrasies verlaag. Totale plasmaproteïene ( $76.7 \pm 0.6$  mg/dl) verhoog veelvoudig (Bray, 1977), vrye vetsure verhoog (Schonfeld et al., 1974), breininsulien en insulienbinding in die brein en lewer is verlaag (Figlewicz et al., 1985). Verhoogde insulieninhoud in die pankreas is waargeneem (Lemonnier et al., 1974). Bogenoemde eienskappe is deur verskeie navorsers aangetoon. Plasma-baie-laedigheidslipoproteïen (VLDL) verhoog veelvoudig, waarskynlik die resultaat van verhoogde hepatiese sekresie. Lae-digtheidslipoproteïen en hoë-digtheidslipoproteïen verhoog ook, maar in 'n kleiner mate as VLDL (Zucker & Zucker, 1961). Uit bogenoemde is dit duidelik waarom die obese of homosigotiese Zuckerrot so gewild is as model om obesiteit te bestudeer.

Die maer Zuckerrot (heterosigoties ten opsigte van die vetaleel of homosigoties ten opsigte van die normale aleel; Fa/fa of Fa/Fa) word deur die meeste navorsers as kontrole vir die homosigotiese obese rot gebruik. Fibrinogeenvlakke is twee keer laer ( $3.29 \pm 0.10$  g / $\ell$ ) (Giallard et al., 1982; Stoltz et al., 1981). Serumlipiede, lewerlipiede en serumproteïene is veelvoudig laer by die maer heterosigotiese Zuckerrot (Basilico et al., 1984; Martin et al., 1979; McCune et al., 1988).

'n Loodsstudie (Tabel 2.10) het egter aangetoon dat serumlipiede en plasmafibrinogeenvlakke van die maer Zuckerrotte, hoër is as dié van Sprague-Dawley-rotte van dieselfde geslag en ouderdom. Daarom is besluit om in hierdie studie die maerrotte as model te gebruik.

**TABEL 2.10** SERUMLIPIEDE EN PLASMAFIBRINOGEENVLAKKE VAN MAER ZUCKERROTTE EN SPRAGUE-DAWLEYS

DIEET	PARAMETERS	fa/fa	SPRAGUE-DAWLEYS
Epo1	TLL	28.8 ± 8.3	23.4 ± 5.2
	Lewercholesterol	1.15 ± 0.19	1.37 ± 0.15
	Lewerglikogeen	36.8 ± 13.6	9.2 ± 6.4
Westerse	TLL	120.2 ± 63.6	57.8 ± 14.7
	Lewercholesterol	3.63 ± 2.28	3.5 ± 2.2
	Lewerglikogeen	278.7 ± 128.0	48.9 ± 46.7
K-GM	TLL	67.6 ± 23.9	44.6 ± 16.1
	Lewercholesterol	2.27 ± 0.4	2.49 ± 0.6
	Lewerglikogeen	151.5 ± 52.5	4.2 ± 2.2
Westerse	TLL	107.1 ± 63.4	55.2 ± 7.1
	Lewercholesterol	3.79 ± 2.2	2.94 ± 0.65
	Lewerglikogeen	216.6 ± 53.3	47.5 ± 61.1
	TLL	77.51 ± 21.35	45.0 ± 7.9
	Lewercholesterol	2.25 ± 0.62	3.1 ± 0.53
	Lewerglikogeen	139.7 ± 70.8	33.0 ± 46.4

## HOOFSTUK 3

### METODES

#### 3.1 STUDIE-ONTWERP EN PROEFDIERE

Zuckerrotte, oorspronklik afkomstig van 'n kolonie wat geteel word by die Navorsingsinstituut vir Voedingsiektes, Mediese Navorsingsraad, Parow, word nou plaaslik onder gekontroleerde proefdiersentrumtoestande geteel. Zuckerrotte wat homosigoties ten opsigte van die maer-geen is, is gebruik. Rotte is voor geslagsrypheid bereik is, ewekansig in vyf groepe van vyf mannetjies en vyf wyfies in aparte hokke ingedeel. Die eksperimentele diëte is vir 'n kontrole en vier eksperimentele groepe (tien rotte/groep) vir 'n periode van agt weke gevoer waarna al die metings gedoen is.

Die rede waarom rotte in hierdie projek gebruik is, was om ook die invloed van dieetcholesterol op die cholesterolvlakke in lewerweefsel te ondersoek. Dié Zuckerrotte is optimaal onder gekontroleerde toestande (temperatuurbeheerde kamer:  $21.2 \pm 0.1^{\circ}$  C; relatiewe humiditeit:  $50 \pm 3\%$ ; 12 uur lig en 12 uur donker) gehuisves en gevoer. Rotte is toegelaat om elke dag vars voedsel ad libitum te eet. Rotte is weekliks op dieselfde tyd geweeg.

#### 3.2 DIEETBEHANDELINGS

##### Kontroledieet

Die agtergrond of basiese dieet is saamgestel uit PVM®-poeier (PVM Produkte (Edms) Bpk., Silvertown) (Tabel 3.1), ongesifte meliemeel, suiker en uitgebraaide beesvet, sodat die samestelling van die dieet ooreenstem met dié van 'n tipiese Westerse dieet met 'n energiever spreiding van:

* Proteïene	: 18%	(15-20%)
* Koolhidrate	: 43%	(35-50%)
* Vette	: 40%	(35-45%) \

Die bestanddele van die dieet (PVM®-poeier, meliemeel, suiker en uitgebraaide beesvet en addisionele rou eiergeel, suiwercholesterol en galsout) is deeglik gemeng, in balle van 30 gram elk gerol, vir die rotte vir 8 weke gevoer, waarna alle metings op die rotte uitgevoer is. Tabel 3.2 gee die nutriëntsamesstelling van die kontrole en eksperimentele diëte.

### Eksperimentele diëte

Indeling van rotgroepe vir verskillende dieetingrepe

Groep 1 : Kontroledieet (soos bogenoem) (K)

Groep 2 : Kontroledieet plus rou eiergeel (0,3% cholesterol) (E)

Energieverspreiding:

* Proteïene	: 17,9%
* Koolhidrate	: 43,3%
* Vette	: 38,7%
* Cholesterolading	: 15-20 mg/kg/dag

Groep 3 : Kontroledieet plus suiwercholesterol (SC)

Om die dieet verder te verwesters, is 0,3% cholesterol (Croda Chemicals, SA Edms. Bpk.) per gewig bygevoeg. Die energieverspreiding van hierdie eksperimentele dieet was:

* Proteïene	: 17,7%
* Koolhidrate	: 42,9%
* Vette	: 39%
* Suiwer cholesterol	: 15-20 mg/kg/dag

Groep 4 : Kontroledieet, rou eiergeel plus galsout (dieselfde energieverspreiding en cholesterolading as groep 2 met die byvoeging van galsout). (E + G)

**Groep 5** : Kontroledieet, suiwercholesterol plus galsout (dieselfde energieverspreiding en cholesterollading as groep 3 met die byvoeging van galsout). (SC + G)

### **Galsout**

Die galsout is vanaf Serva Feinbiochemica Heidelberg aangekoop en in 'n dosis van 0.2% deeglik in die voedsel gemeng. Galsoute is die belangrikste sekreetbestanddeel van gal. Hierdie soute word vanaf galsure gevorm. Die lewer sintetiseer twee primêre galsure vanaf cholesterol, naamlik: (i) cholsuur en (ii) chenodeoksicholsuur. Cholesterol ondergaan drie belangrike veranderinge wanneer dit deur die lewerparenchiemselle na galsure verander word:

- (i) die dubbelbinding in die C5-C6 posisie word versadig,
- (ii) die oriëntasie van die OH-groep in posisie C3 word verander van die beta- na die alfakonfigurasie en
- (iii) die syketting verloor drie C-atome sodat 'n 24-C-galsuurskelet ontstaan met 'n karboksielgroep by posisie 24.

Die galsuursoute is fisiologies baie belangrik want hulle:

1. help om die vetdruppels in die dermkanaal te emulsifiseer sodat hulle makliker en gouer deur lipase verteer kan word;
2. maak die eindprodukte van vetvertering oplosbaar sodat hulle deur die dermepiteel in die limfkapillêres geabsorbeer kan word (Meyer, 1983).

TABEL 3.2 DIE SAMESTELLING VAN SEMI-SINTETIESE WESTERSE DIEET

BESTANDDELE	HOEVEELHEID/30G
PVM®	11.59g
Volvet, hitte-behandelde sojameel	4.9 g
Afgeroomde melkpoeier	2.39g
Reuk verwyderde heelvis-meel	2.22g
Gedroogde albumien	1.27g
Tafelsout	0.21g
Kaliumjodaat	0.05g
Kalsiumkarbonaat	Gee 'n totaal van 900.9 mg Ca/30g PVM
Ystersulfaat	Gee 'n totaal van 10.8 mg Fe/30g PVM
Vitamien A	1494.2 I.U.
Vitamien E	Ekwivalent aan 11.4 mg $\alpha$ -tokoferol asetaat
Tiamienhidrochloried	0.048 mg
Riboflaviën	0.39 mg
Nikotienamiedsuur	0.26 mg
Piridoksienhidrochloried	0.048 mg
Kalsiumpantofenaat	0.19 mg
Askorbiensuur	0.32 mg
Vitamien D <sub>2</sub>	160.96 I.U.
Ongesifte, mieliemeel	11.59 g
Uitgebraaide beesvet	4.05 g
Suiker	3.0 g
* Eiergeel	5.18 g
* Suiwer cholesterol	0.09 g
* Galsout	0.03g

\* Addisionele byvoeging by die verskillende eksperimentele diëte

TABEL 3.3 NUTRIËNTSAMESTELLING VAN DIE KONTROLEDIEET EN EIERDIEET/100g VOEDSEL

MAKRONUTRIËNT	KONTROLEDIEET	EIERDIEET
Totale Energie (KJ)	1831.50	1917.72
Totale Proteïene (g)	20.54	21.42
% Energie	0.99	1.32
Plantproteïene (g)	9.49	
% Energie	0.43	
Dierlike-proteïene (g)	11.14	
% Energie	0.50	
Totale vet (g)	20.13	21.99
Versadigde vetsure (g)	6.85	7.46
Mono-onversadigde vetsure (g)	5.94	6.74
Poli-onversadigde vetsure (g)	0.92	1.15
P/S-verhouding	0.11	0.17
Cholesterol (mg)	14.52	179.90
Totale Koolhidrate (g)	43.48	
% Energie	1.98	
Dieetvesel (g) **	1.82	
Suiker (g)	9.98	
% Energie	0.41	
MIKRONUTRIËNT	KONTROLEDIEET	EIERDIEET
Kalsium (mg)	1083.21	1091.29
Yster (mg)	17.99	18.32
Magnesium (mg)	82.01	82.70
Fosfaat (mg)	346.25	378.94
Natrium (mg)	703.23	706.11
Kalium (mg)	166.24	171.69
Sink (mg)	0.54	0.75
Koper (mg)	0.0025	0.01
Vitamiën A (RE)	3147.79	3231.12
Tiamien (mg)	2.16	2.18
Riboflaviën (mg)	1.18	1.20
Nikotiënsuur (mg)	11.55	
Vitamiën B <sub>6</sub> (mg)	1.49	
Foliënsuur (µg)	76.50	76.51
Vitamiën B <sub>12</sub> (µg)	2.10	2.25
Askorbiënsuur (mg)	76.50	
Vitamiën D (µg)	13.48	22.13
Vitamiën E (µg)	26.14	26.42
Pantoteënsuur	11.51	11.53

VETSURE (G)	KONTOLEDIEET	EIERDIEET
C 12:0	0.12	0.13
C 14:0	0.50	0.51
C 16:0	3.47	3.89
C 18:0	2.57	2.58
C 20:0	0.005	0.012
C 14:1	0.19	0.19
C 16:1	0.50	0.57
C 18:1	5.17	5.90
C 20:1	0.045	
C 18:2	0.98	1.19
C 18:3	0.091	0.095
C 20:4	0.12	0.14

AMINOSURE (G)	KONTOLEDIEET	EIERDIEET
Isoleusien	1.023	1.07
Leusien	1.82	1.89
Lisien	1.31	1.37
Metionien	0.49	0.51
Fenielalanien	0.74	0.78
Treonien	0.924	0.969
Triptofaan	0.26	0.27
Valien	1.01	1.06
Arginien	0.12	0.18
Histidien	0.074	0.096

Analise gebasseer op die SA voedselsamestellingstabel van Gouws & Langenhoven (1986)

\*\* Analise deur die WNNR gedoen (AOAC) metode

### 3.3 PROTOKOL

Die rotte is vir 'n periode van 12 uur gevas (van 05h00 tot 17h00) en daarna intraperitoneaal met 0.25-0.5 ml Sagatal genarkotiseer. Rotte is geweeg. Die borskas is oop gedissekteer en al die bloed is dadelik uit die hart onttrek. 0.5 ml 0.11 mmol/l sitraatoplossing (Behring, Marburg, Duitsland) is vooraf in die spuit geplaas en 4.5 ml bloed is bygetrek. Sitraatplasma is berei en in drie afsonderlike gemerkte Eppendorfflessies geplaas en by -70°C gestoor. Die res van die bloed is toegelaat om te stol, serum is berei

en ook in drie porsies by  $-70^{\circ}\text{C}$  gestoor. Die lewer is vinnig uitgedissecteer, gewas in 0.9% NaCl-oplossing, droog geklad, geweeg, toegedraai in folie en by  $-70^{\circ}\text{C}$  gestoor.

### 3.4 EKSPERIMENTEEL

#### 3.4.1 Serumlipiede

##### Totale cholesterol (TC)

TC van serum is met 'n ensiematiese metode (CHOD-PAP: BM: Kat. no. 237 574) bepaal. Cholesterolesters in serum word in die eerste ensiematiese reaksie deur cholesterolsterase na vrye cholesterol en vetsure ( $\text{RCOOH}$ ) gehidroliseer. Die vrye cholesterol word daarna deur cholesteroloksidase na  $\Delta^4$ -cholestenoon en waterstofperoksied ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) geoksideer. Die waterstofperoksied reageer in die teenwoordigheid van peroksidase met 4-aminofenasoon en fenol om 'n kleurkompleks 4-(p-bensokinoon-mono-imino)-fenasoon, en water te vorm. Die kleurintensiteit wat tydens hierdie reaksie ontwikkel is eweredig aan die hoeveelheid cholesterol (en cholesterolesters) in die serummonster, en kan by 546 nm met 'n spektrofotometer gemeet word. 'n Standaardkromme is vir die bepaling opgestel deur 'n stel standarde (Preciset® cholesterol: BM: Kat. no. 125 512) met konsentrasies van 1.29 tot 10.36 mmol/l te gebruik. As eksterne standaard is Precilip® (BM: Kat. no. 125 099) gebruik. Die koëffisient van variasie (%) (KvV) van die metode was 1.4%.

##### Hoë-digtheidslipoproteïencholesterol (HDL-C)

Chilomikrone, baie-laedigheidslipoproteïene (VLDL) en laedigheidslipoproteïene (LDL) is met die byvoeging van fosfowolframsuur en magnesiumione gepresipiteer. Met sentrifugering bly slegs die HDL-C (supernatant) agter en die cholesterolkonsentrasie van die supernatant (HDL-C) is met die metode wat vir TC beskryf is, bepaal. 'n Spesiale

kontroleserum vir HDL (BM: Kat. no. 651 281) is as eksterne standaard gebruik. Die KvV van hierdie metode was 0.73%.

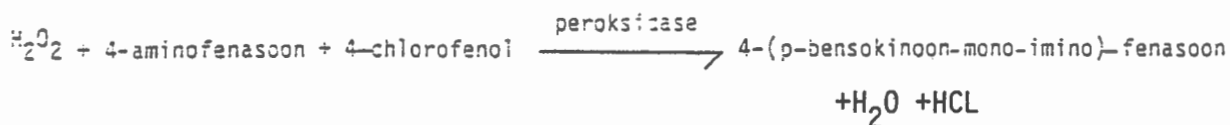
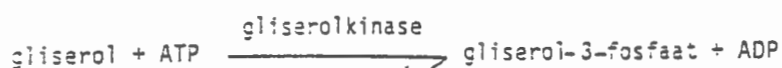
### Lae-digtheidslipoproteïen-cholesterol (LDL-C)

Die LDL-C in serummonsters word as volg bereken:

$$\text{LDL-C} = \text{totale-cholesterol} - \frac{\text{triasielgliserol}}{2.2} - \text{HDL-C}$$

### Triasielgliserole (TG)

TG van serum is met die GPO-PAP-metode (BM: Kat. no. 701 882) bepaal. Die metode berus op die volgende beginsel:



Die kleurintensiteit wat tydens hierdie reaksie ontwikkel is eweredig aan die hoeveelheid gliserol en dus TG in die serummonster, en kan by 546 nm met 'n spektrofotometer gelees word. 'n Standaardkromme is met Precimat® Gliserol (BM: Kat. no. 166 588) opgestel en Precilip® (BM: Kat. no. 125 095) is as eksterne standaard gebruik. Die KvV van hierdie metode was tussen 0.65-1,2%.

### 3.4.2 Serumproteïene

#### Totale proteïene (TP)

TP van serum is met behulp van die geskikte Biuretmetode (BM: Kat. no. 124 281) bepaal. Proteïen vorm 'n gekleurde kompleks met kupri-ione in 'n alkaliese medium. Die kleurverandering is eweredig aan die proteïenkonsentrasie van die serummonster en word spektrofotometries by 546 nm gelees. Verdunnings van 'n kontrolestandaard (proteïenkonsentrasie: 6g/dl) is gebruik om 'n standaardkromme op te stel. Precinorm®U (BM: Kat. no. 171 735) is as eksterne standaard gebruik. Die KvV van hierdie metode was 0.84%.

#### Albumien

Albumien van serum is met die broomkresol-groenmetode (BM: Kat. no. 263 869) bepaal. Die vorming van 'n albumien-broomkresol-kompleks by pH 4.2 word spektrofotometries by 630 nm gelees. Precinorm®U (BM: Kat. no. 171 735) is as kontrolestandaard gebruik om albumienkonsentrasies te bereken. Die KvV van hierdie metode was 0,91%.

### 3.4.3 Lewerlipiede

#### Lewercholesterol en totale lewerlipiede

Ekstraksie van cholesterol uit weefsel (Sodhi et al., 1979) is as volg uitgevoer: 1 gram lewermonster is met 25 volumes (1:1 verhouding) chloroform: metanol gehomogeniseer. Die gehomogeniseerde lewermonster is oorgedra na 'n vinnig-filtreer lipied-vrye filtreerpapier en die filtraat is in afgemerkte maatsilinders gekollekteer. Die homogeniseerder en filtreerpapier is twee maal met 5 volumes (1:1 verhouding) chloroform: metanol gewas. Die filtraat is tot 'n finale volume van 30:1 met chloroform: metanol (1:1 verhouding) aangevul. 10 ml van die 30:1 filtraat is in skoon droë glasproefbuis geplaas en met stikstof gedroog.

## **Cholesterolbepaling**

Lewercholesterol is met die geskikte Liebermann-Burchard reaksie (Tietz, 1976) bepaal. Die metode berus op die beginsel dat cholesterol 'n gekleurde kompleks met asynsuur-anhidried en gekonsentreerde swawelsuur vorm. Die kleurintensiteit wat tydens hierdie reaksie ontstaan is eweredig aan die hoeveelheid cholesterol teenwoordig in die monster en kan by 578 nm met 'n spektrofotometer gemeet word. 'n Reeks interne standaarde (BM: Kat. no. 124 931) is gebruik om 'n standaardkromme op te stel, terwyl 'n kontrolemonster (Precilip®: Kat. no. 151 663) as 'n eksterne standaard gebruik is. Die KvV van hierdie metode was tussen 0.51-7.2%.

## **Totale lewerlipiede (TLL)**

TLL is met 'n kolorimetriese metode (BM: Kat. no. 124 303) bepaal. Lipiede reageer met swawelsuur, fosforsuur en vanillien, vorm 'n pienk-gekleurde kompleks en word by 530 nm met 'n spektrofotometer geles. Die KvV van hierdie metode was tussen 0.85-2.10%.

### **3.4.4 Lewerglikogeen**

Lewerglikogeenbepaling berus op die beginsel dat glikogeen uit die lewer vrygestel word deur verhitting en sterk alkali (kaliumhidroksied) en gepresipiteer word met die byvoeging van 95% etanol. Natriumsulfaat word as ko-presipitaat bygevoeg om 'n kwantitatiewe opbrengs aan glikogeen te gee. Die polisaggarië word dan in suur gehidroliseer (Plummer, 1978) en die glukose vrygestel word gemeet met die metode van Folin en Wu (Folin en Wu, 1920).

### 3.6.5 Stollingsfaktore

#### Fibrinogeen (Faktor I)

Die konsentrasie plasmafibrinogeen is in duplikaat volgens die metode van Clauss (1957), met behulp van Fibrintimer-reagense en kontrole plasma (Behring Marburg, West Germany) bepaal. Die KvV van die metode was 0.9% en 2.1%.

### 3.7 KOËFISIËNTE VAN VARIASIE(%)(KVV)

Die KvV van die verskillende metodes is vir elke reeks standaard bepaal, vir toets van akkuraatheid en herhaalbaarheid van die metode. Duplikaat bepaling is gedoen met 'n spesifieke serum (kontrole) of met serum van plasma. Die KvV is as volg bereken:

$$\left[ \frac{SA}{X} \right] \times 100 = \%$$

### 3.8 STATISTIESE METODES

Al die informasie wat tydens die projek verkry is, is gerekenaariseer. Gemiddelde waardes plus standaardafwykings van gemete parameters is vir elke groep en mannetjies en wyfies in elke groep afsonderlik bereken. Korrelasie koëffisiënte tussen gemete parameters is met behulp van die SAS®-program bereken. Betekenisvolle verskille tussen gemiddelde waardes van die onderskeie groepe en ook tussen die mannetjies en wyfies in elke groep is met behulp van Student-T-toetse (SAS®-program) bereken.



## HOOFSTUK 4

### RESULTATE

#### 4.1 INLEIDING

Die Zucker maerrot is as model in hierdie studie gebruik, omdat dit reeds in ons laboratorium aangetoon is dat hierdie rot, net soos die Zucker vetrot, gevoelig is vir dieeteffekte op plasmafibrinogeen (Venter et al., 1989a). Die maerrot mag homosigoties ten opsigte van die normale geen (Fa/Fa) of heterosigoties ten opsigte van die vetgeen (Fa/fa) wees. Vetrotte is homosigoties ten opsigte van die vetgeen (fa/fa) (kyk paragraaf 2.5). Heterosigotiese maerrotte kan fenotipies geïdentifiseer word. Om seker te maak dat slegs homosigotiese maerrotte in die groepe ingesluit is, is die serumtriglisieriedkonsentrasie (TG) as merker gebruik. Vetrotte (fa/fa) het TG-waardes  $> 5\text{mmol}/\ell$  wanneer hulle 'n kommersiële rot-dieet gevoer word, en  $> 10\text{mmol}/\ell$  wanneer hulle 'n Westerse dieet volg (Venter et al. 1989a). Dieselfde outeurs toon dat maerrotte (Fa/Fa) TG-waardes van  $< 1.5\text{mmol}/\ell$  het, ongeag die dieet wat gevolg word. Heterosigotiese maerrotte (Fa/fa) se TG-waardes is tussen 2 en 5  $\text{mmol}/\ell$  (Vorster, 1989:persoonlike kommentaar) en kan gebruik word om hierdie rotte in 'n groep maerrotte te identifiseer. Daar kan met redelike sekerheid aanvaar word dat die rotte in die verskillende groepe homogeen was, en dat verskille wat in gemete parameters voorgekom het, 'n resultaat van die dieetbehandelings, en nie die gevolg van die teenwoordigheid van heterosigotiese maerrotte was nie. Die reaksie van die mannetjies en wyfies op die dieetingrepe is afsonderlik verwerk en voorgestel. Aangesien die groepe klein is ( $n=10$ ), word die groepe ook as geheel met mekaar vergelyk. Waar die mannetjies en wyfies nie dieselfde op die behandelings gereageer het nie, word dit pertinent genoem. Die gemiddelde waardes ( $\pm SA$ ) van alle gemete parameters van al die rot-groepe word in bylaag 1 (Tabel 6.1 - 6.5) saamgevat.

## 4.2 MASSAVERANDERINGE

Tabel 4.1 vergelyk die gemiddelde liggaamsmassa en lewermassa van die rotgroepe, terwyl figuur 4.1 die gemiddelde verhouding tussen liggaamsmassa en lewermassa vergelyk. Al vier die behandelings het geneig om hierdie verhouding te verlaag. Figuur 4.2 illustreer die gemiddelde massaveranderinge met die verskillende behandelings. Daar was nie 'n betekenisvolle verskil tussen die kontrole-, eiergeel- en suiwercholesterolgroepe nie, maar wel betekenisvolle verskille tussen:

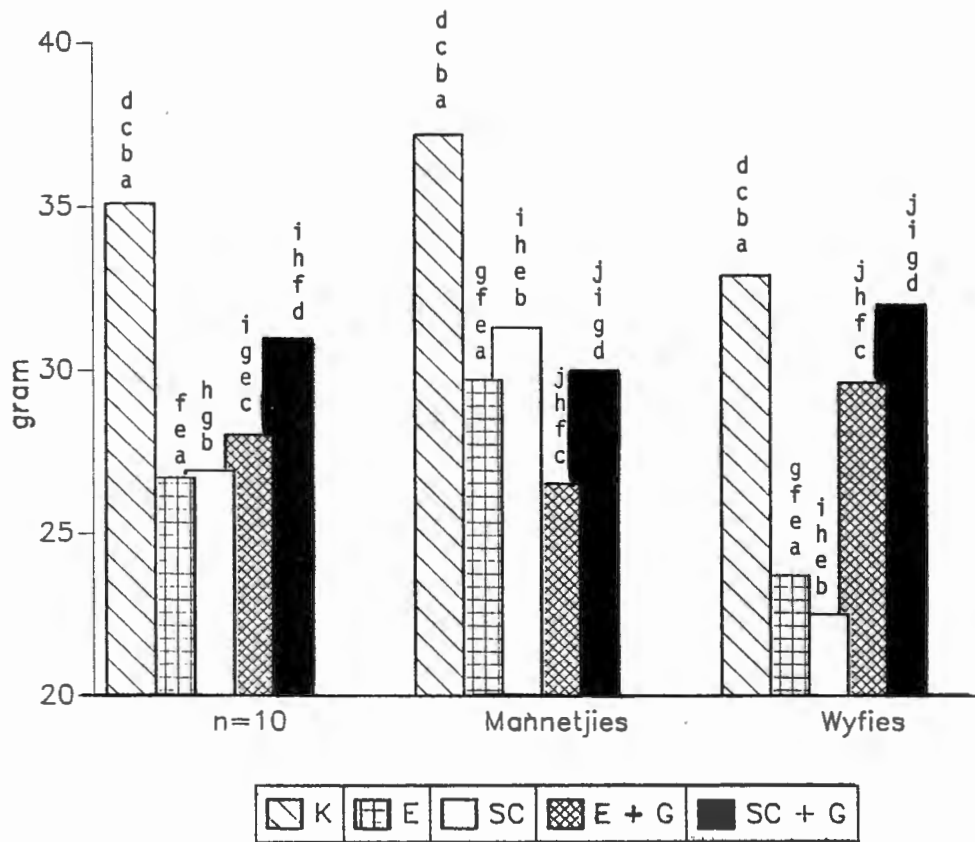
- die kontrolegroep in vergelyking met die eiergeel-plus-galsoutgroep
- die eiergeelgroepe sonder galsout en dié met galsoutbyvoegings
- die kontrolegroep in vergelyking met die suiwercholesterol-plus-galsoutgroep
- die suiwercholesterolgroep sonder galsout en dié met galsoutbyvoegings.

TABEL 4.1 GEMIDDELTE ( $\pm$ SA) LIGGAAMS- EN LEWERMASSAS VAN DIE ROTROEPE

GROEP	GESLAG	FINALE MASSA (g)	LEWERMASSA (g)
KONTROLE	n=10	352.6 $\pm$ 85.8	10.0 $\pm$ 1.8
	M*	426.7 $\pm$ 49.4	11.4 $\pm$ 1.0
	W**	278.5 $\pm$ 20.2	8.5 $\pm$ 0.7
EIERGEEL	n=10	335.7 $\pm$ 57.9	12.6 $\pm$ 1.1
	M	384.1 $\pm$ 34.9	13.0 $\pm$ 1.1
	W	287.3 $\pm$ 22.1	12.2 $\pm$ 1.1
SUIWER CHOLESTEROL	n=10	342.6 $\pm$ 85.8	12.9 $\pm$ 2.5
	M	414.7 $\pm$ 24.7	13.7 $\pm$ 2.9
	W	270.6 $\pm$ 22.6	12.2 $\pm$ 2.2
EIERGEEL + GALSOUT	n=10	300.7 $\pm$ 28.4	10.8 $\pm$ 1.7
	M	320.8 $\pm$ 23.4	12.9 $\pm$ 1.3
	W	280.6 $\pm$ 15.9	9.5 $\pm$ 0.3
SUIWER CHOLESTEROL + GALSOUT	n=10	342.7 $\pm$ 79.1	11.4 $\pm$ 3.6
	M	414.7 $\pm$ 24.7	14.2 $\pm$ 2.7
	W	270.7 $\pm$ 22.7	8.6 $\pm$ 1.2

\* M = mannetjies

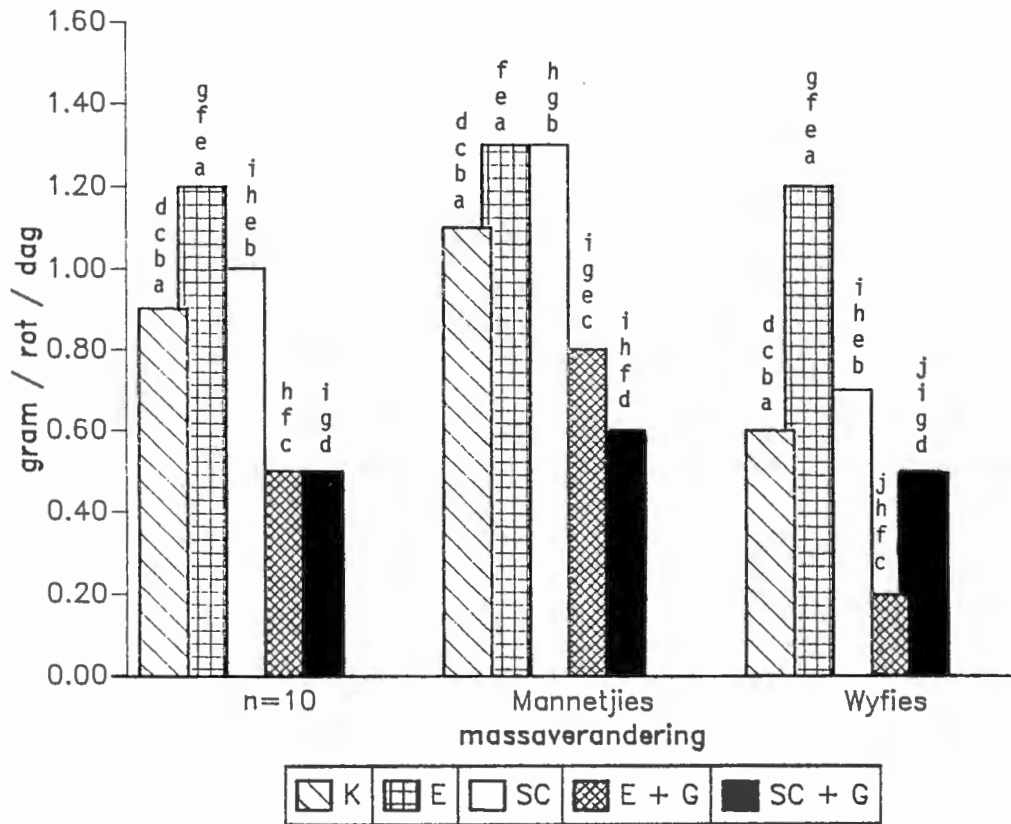
\*\* W = wyfies



FIGUUR 4.1 GEMIDDELDE FINALE MASSA/LEWERMASSA VAN DIE ROTGROEPE

\* a, b, c, d, e, f, g, h, i: Waardes met dieselfde letter verskil betekenisvol van mekaar ( $P < 0.05$ )

Uit figuur 4.2 is dit duidelik dat die eiergeelbyvoegings 'n betekenisvolle verhoging in massatoename by die wyfies veroorsaak het, en dat die galsoutbyvoegings massatoename betekenisvol by albei groepe geïnhibeer het.



FIGUUR 4.2 GEMIDDELDE MASSAVERANDERINGE VAN DIE ROTGROEPE

\* a, b, c, d, e, f, g, h, i: Waardes met dieselfde letter verskil betekenisvol van mekaar ( $P < 0.05$ )

\* Galsoutbyvoegings het 'n nadelige effek op groeisnelheid (massatoename in gram/rot/dag)

### 4.3 SERUMLIPIEDE

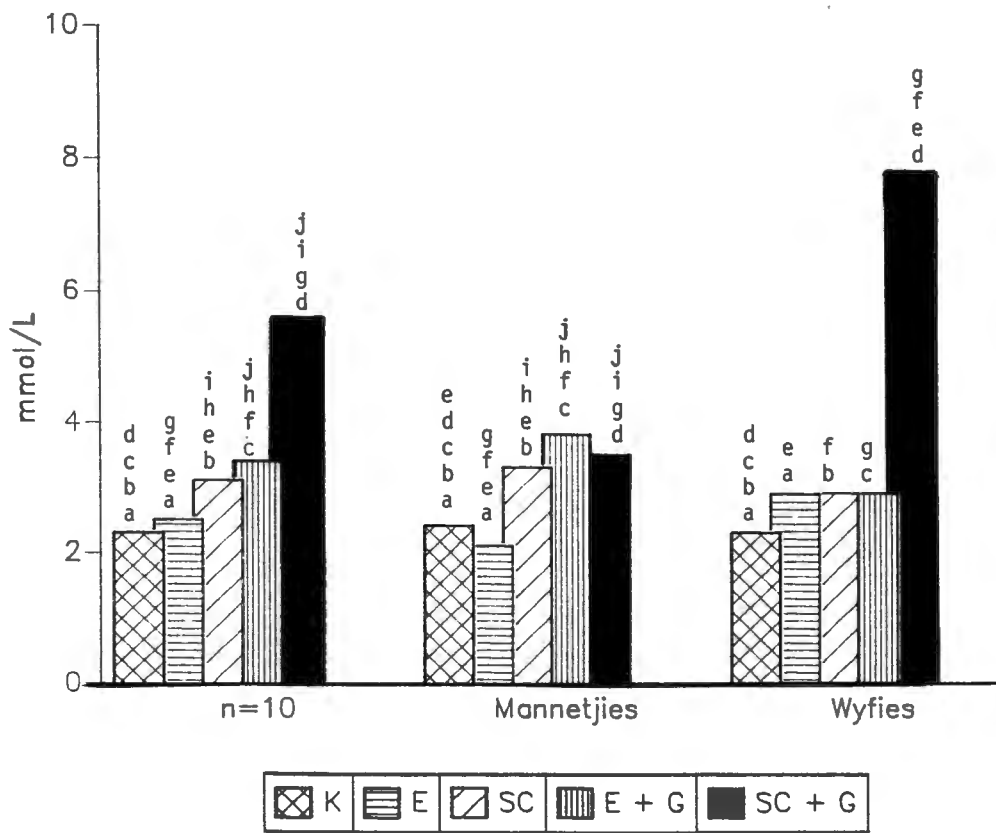
Figuur 4.3 vergelyk die gemiddelde totale serumcholesterol (TC) van die rotgroepe. Gemiddelde TC-waardes het ooreengestem met waardes soos gerapporteer deur Venter et al., (1989a). Geen betekenisvolle verskille het tussen die kontrole- en eiergeelgroepe voorgekom nie, maar wel tussen:

- die kontrolegroep ( $2.3 \pm 0.2$  mmol/l) en die suiwercholesterolgroep ( $3.1 \pm 0.5$  mmol/l)
- die kontrolegroep ( $2.3 \pm 0.2$  mmol/l) en die eiergeel-plus-galsoutgroep ( $3.4 \pm 0.5$  mmol/l)
- die kontrolegroep ( $2.3 \pm 0.2$  mmol/l) en die suiwercholesterol-plus-galsoutgroep ( $5.6 \pm 2.5$  mmol/l)
- die suiwercholesterolgroepe sonder galsout met dié met galsoutbyvoegings
- die eiergeelgroepe sonder galsout in vergelyking met dié met galsoutbyvoegings

Uit die resultate kan die volgende afgelei word:

1. 'n Gebruiklike hoë-eiergeelinname teen die agtergrond van 'n Westerse dieet en 'n P/V-verhouding van 0.13 het geen nadelige invloed op die serumcholesterolvlakke van hierdie Zuckerrotte gehad nie.
2. Suiwercholesterol teen die agtergrond van 'n Westerse dieet en 'n P/V-verhouding van 0.13 het wel 'n nadelige invloed op serumcholesterolvlakke van die Zuckerrotte gehad.
3. Die byvoeging van galsout het 'n nadelige invloed op serumcholesterolvlakke by beide die eiergeel- en suiwercholesterolgroepe gehad.

Figuur 4.3 toon ook dat die mannetjies se TC effens verlaag het met die eiergeelbyvoegings, terwyl die wyfies se TC wel betekenisvol verhoog het met hierdie behandeling.



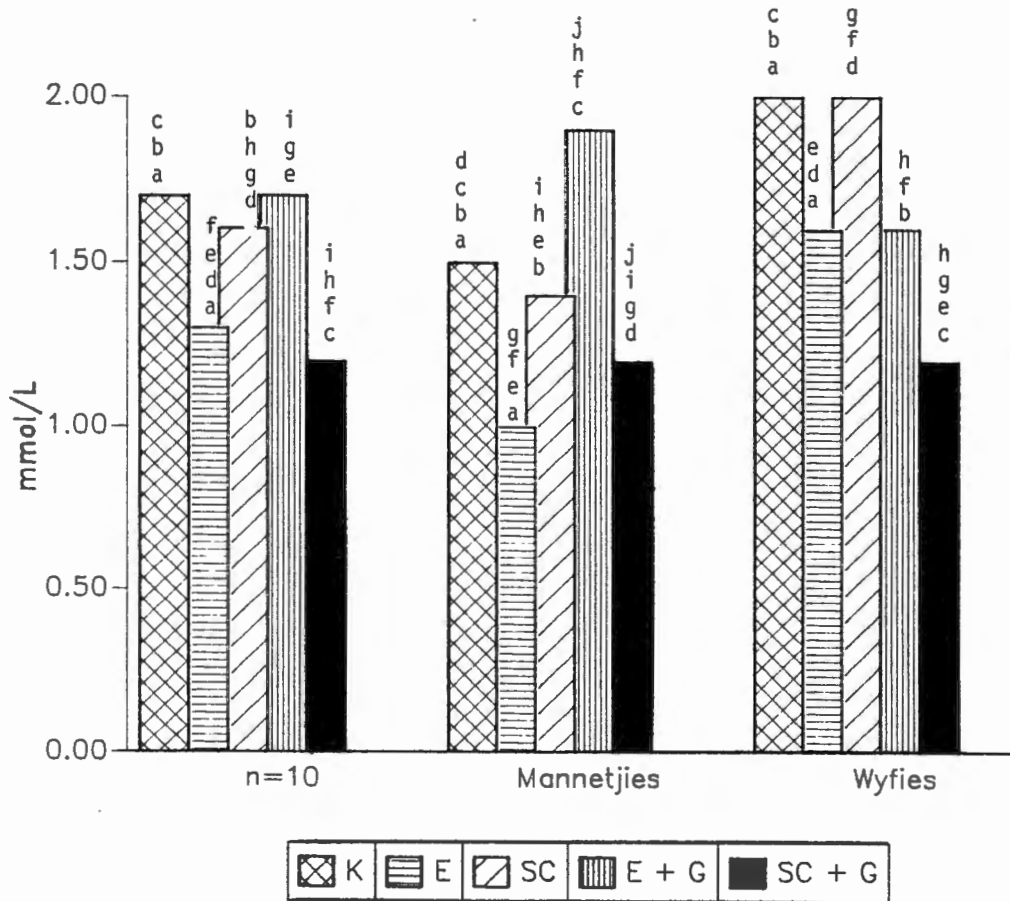
FIGUUR 4.3 GEMIDDELTE TOTALE CHOLESTEROL VAN DIE ROTGROEPE

\* a, b, c, d, e, f, g, h, i, j: Waardes met dieselfde letter verskil betekenisvol van mekaar ( $P < 0.05$ )

Figuur 4.4 vergelyk die gemiddelde HDL-C en figuur 4.5 vergelyk die % HDL-C van TC van die rotgroepe. Figuur 4.4 dui betekenisvolle verskille van HDL-C aan tussen:

- die kontrolegroep ( $1.7 \pm 0.6$  mmol/l) en die eiergeelgroep ( $1.3 \pm 0.5$  mmol/l)
- die kontrolegroep ( $1.7 \pm 0.6$  mmol/l) en die suiwercholesterol-plus-galsoutgroep ( $1.2 \pm 0.2$  mmol/l)
- die eiergeelgroep-sonder-galsout ( $1.3 \pm 0.5$  mmol/l) met dié met galsoutbyvoegings ( $1.7 \pm 0.4$  mmol/l)
- die suiwercholesterolgroep-sonder-galsout ( $1.6 \pm 0.5$  mmol/l) met dié met galsoutbyvoegings ( $1.2 \pm 0.2$  mmol/l)

Die effek by die mannetjies en wyfies het ooreengestem, behalwe dat die mannetjies die hoogste HDL-C vlakke met die eiergeel-plus-galsoutbehandeling getoon het. Die wyfies het op al die behandelings, behalwe tydens die galsoutbyvoegings, hoër HDL-C-vlakke as die mannetjies gehad.



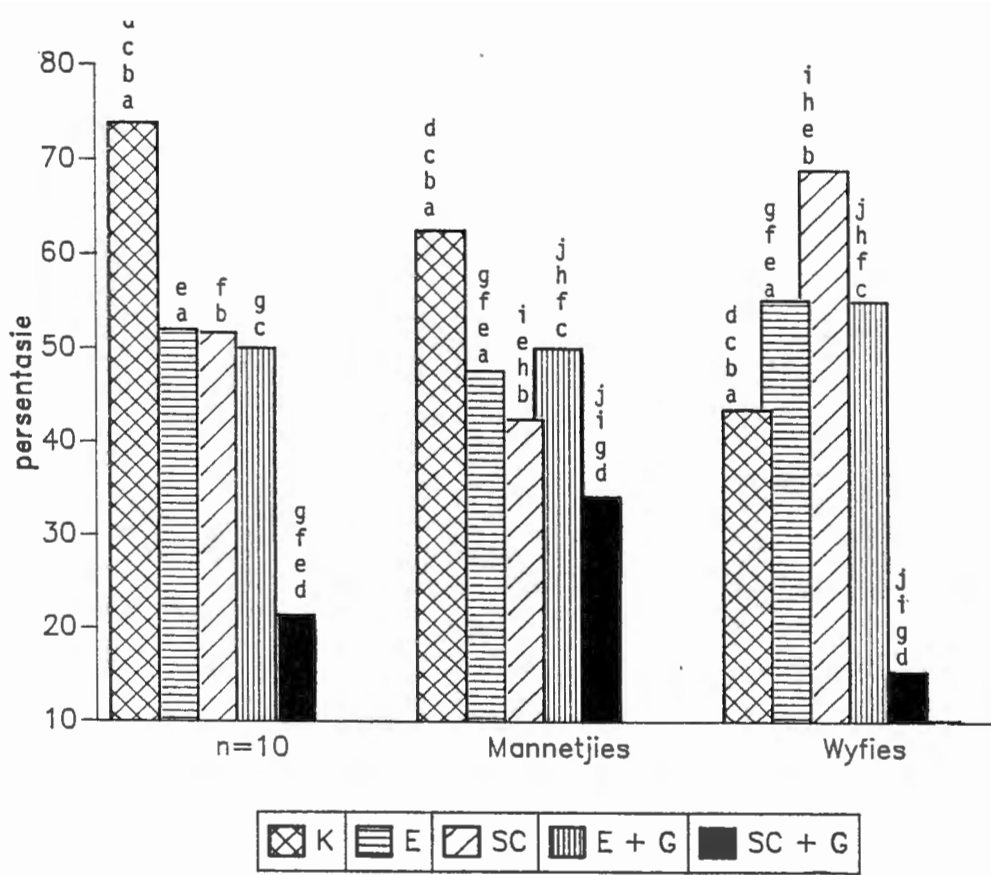
FIGUUR 4.4 GEMIDDELDE HDL-C VAN DIE ROTGROEPE

\*a, b, c, d, e, f, g, h, i, j: Waardes met dieselfde letter verskil betekenisvol van mekaar ( $P < 0.05$ )

Uit bogenoemde resultate kan die volgende afleidings gemaak word:

1. 'n Gebruiklike hoë-eiergeelinname en suiwercholesterol-plus-galsout teen die agtergrond van 'n Westerse dieet verlaag HDL-C.
2. 'n Hoë eiergeelinname-plus-galsout verhoog HDL-C.
3. Suiwercholesterol-plus-galsout verhoog HDL-C.

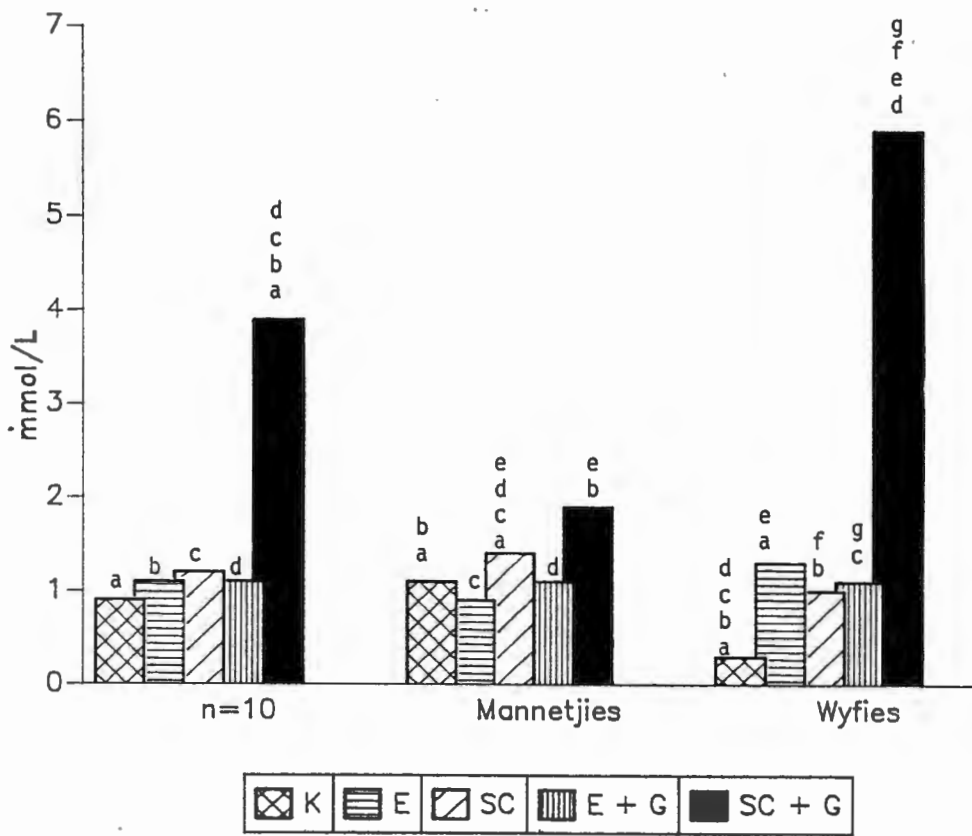
Figuur 4.5 toon dat daar betekenisvolle verskille in % HDL-C voorgekom het by al vier eksperimentele groepe in vergelyking met die kontrolegroep wat net die Westerse dieet gevolg het. By beide die mannetjies en wyfies het die groep wat cholesterol-plus-galsout ontvang het, die laagste % HDL-C vertoon. Die hoogste % HDL-C by die mannetjies het voorgekom by die kontrolegroep en by die wyfies by die groep wat die suiwercholesterolbyvoegings (sonder galsout) ontvang het.



FIGUUR 4.5 GEMIDDELDE % HDL-C VAN DIE ROTGROEPE

\*a, b, c, d, e, f, g, h, i, j: Waardes met dieselfde letter verskil betekenisvol van mekaar ( $P < 0.05$ )

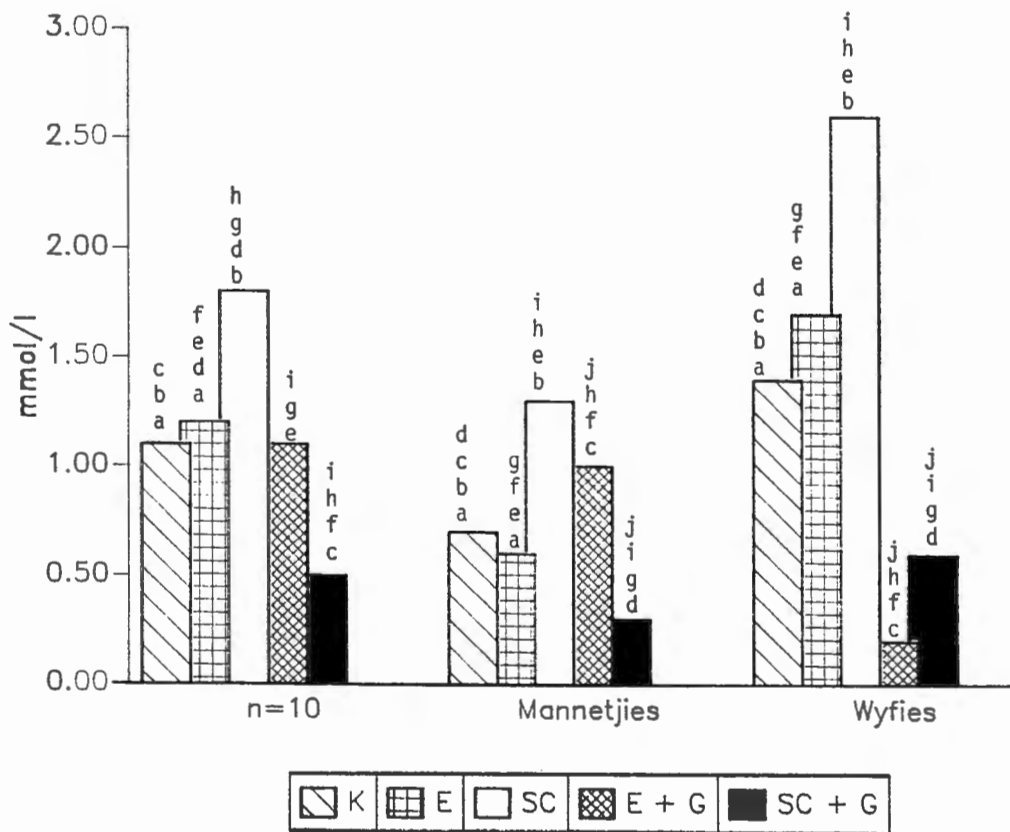
Figuur 4.6 vergelyk die gemiddelde LDL-C van die rotgroepe. Die eksperimentele diëte het, in vergelyking met die kontrole Westerse diëet min invloed op die LDL-C-vlakke van die Zuckerrotte gehad, behalwe vir die geweldige verhoging van LDL-C in die suiwercholesterol-plus-galsoutgroep ( $3.9 \pm 2.3$  mmol/l teenoor die  $0.9 \pm 0.6$  mmol/l van die kontrolegroep). Die reaksie van die mannetjies en wyfies het oor die algemeen dieselfde patroon gevolg, maar by die suiwercholesterol-plus-galsoutgroepe, het die wyfies 'n baie hoër LDL-C-vlak vertoon ( $5.9 \pm 1.5$  mmol/l teenoor die  $1.9 \pm 0.2$  mmol/l van die mannetjies). Die wyfies op die kontroledieet het 'n lae LDL-C-waarde gehad ( $0.3 \pm 0.6$  mmol/l), met die gevolg dat die waardes verkry met die eksperimentele diëte, betekenisvol by die wyfies verskil het.



FIGUUR 4.6 GEMIDDELDE LDL-C VAN DIE ROTGROEPE

\* a, b, c, d, e, f, g: Waardes met dieselfde letter verskil betekenisvol van mekaar ( $P < 0.05$ )

Figuur 4.7 vergelyk die gemiddelde TG-vlakke van die rotgroepe. Suiwercholesterol het TG-vlakke betekenisvol verhoog, terwyl suiwercholesterol-plus-galsout, die vlakke betekenisvol verlaag het. Die reaksie van die mannetjies en wyfies het dieselfde patroon gevolg, met die uitsondering dat eiergeel-plus-galsout 'n groter verlaging in TG as suiwercholesterol-plus-galsout by die wyfies veroorsaak het. Dit is opvallend dat die byvoeging van eiergeel alleen nie TG-vlakke verhoog het nie.

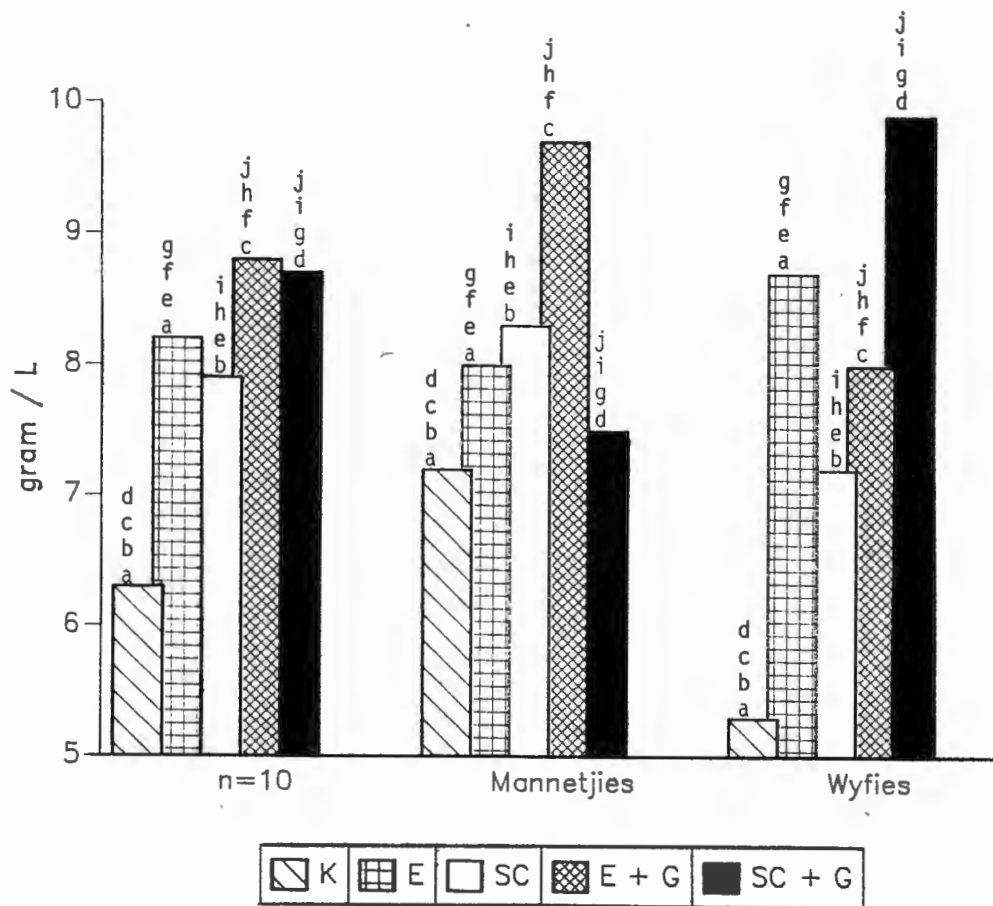


FIGUUR 4.7 GEMIDDELDE TG VAN DIE ROTGROEPE

\*a, b, c, d, e, f, g, h, i, j: Waardes met dieselfde letter verskil betekenisvol van mekaar ( $P < 0.05$ )

#### 4.4 SERUMPROTEÏENE

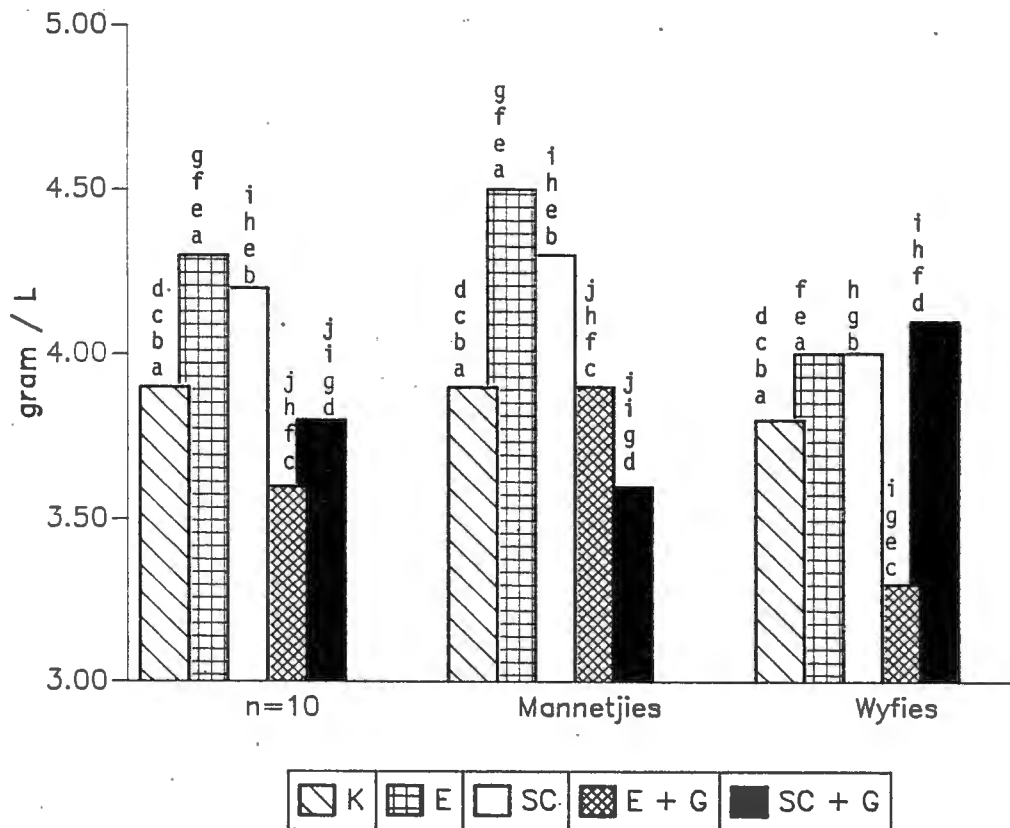
Figuur 4.8 vergelyk die gemiddelde totale serumproteïene (TP) van die rotgroepe. Al vier eksperimentele groepe toon 'n verhoging in TP in vergelyking met die kontrolegroep. Betekenisvolle verskille het egter net by die wyfies voorgekom. Die mannetjies op die kontroledieet het 'n hoër waarde as die wyfies gehad ( $7.2 \pm 0.9$  g/l teenoor  $5.3 \pm 1.2$  g/l). Dit is opvallend dat die galsoutbyvoegings, ten spyte van die nadelige effek op massatoename (kyk figuur 4.2), nie die TP van die rotte verlaag het nie.



FIGUUR 4.8 GEMIDDELDE TOTALE SERUMPROTEÏENE VAN DIE ROTGROEPE

\*a, b, c, d, e, f, g, h, i, j: Waardes met dieselfde letter verskil betekenisvol van mekaar ( $P < 0.05$ )

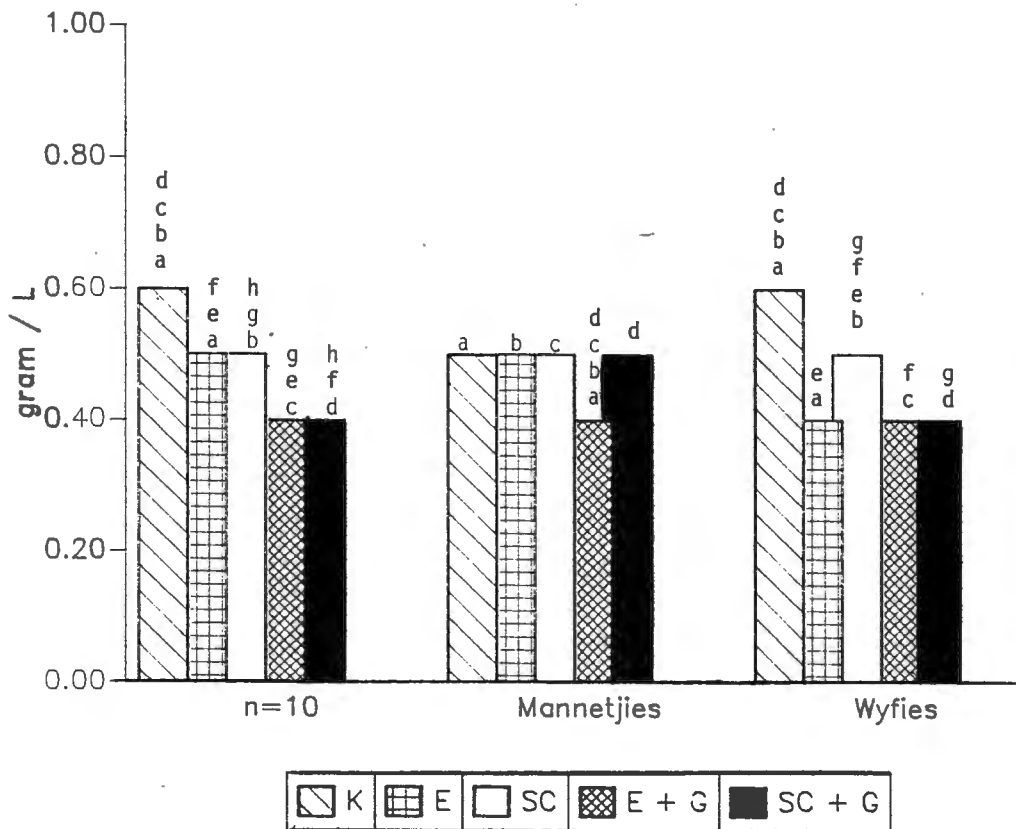
Figuur 4.9 vergelyk die gemiddelde serumalbumienwaardes van die rotgroepe. Die eksperimentele diëte het, in vergelyking met die Westerse diët, geen betekenisvolle invloed op die gemiddelde albumienwaardes van die Zuckerrotte gehad nie. Daar was egter 'n neiging tot 'n verhoging met die eiergeel- en suiwercholesterolbyvoegings en 'n verlaging met die galsoutbyvoegings (behalwe by die wyfies wat die cholesterol-plus-galsoutdiët gevolg het).



FIGUUR 4.9 GEMIDDELDE SERUMALBUMIEN VAN DIE ROTGROEPE

\*a, b, c, d, e, f, g, h, i, j: Waardes met dieselfde letter verskil betekenisvol van mekaar ( $P < 0.05$ )

Figuur 4.10 vergelyk die gemiddelde albumien/TP-verhouding van die rot-groepe. Die eksperimentele diëte het, in vergelyking met die Westerse diëte, geen betekenisvolle invloed op die albumien/TP-verhouding van die Zuckerrotte gehad nie. Die gemiddelde verhouding was egter laer op al die eksperimentele diëte, en kan veral aan die reaksie van die wyfies toegeskryf word.

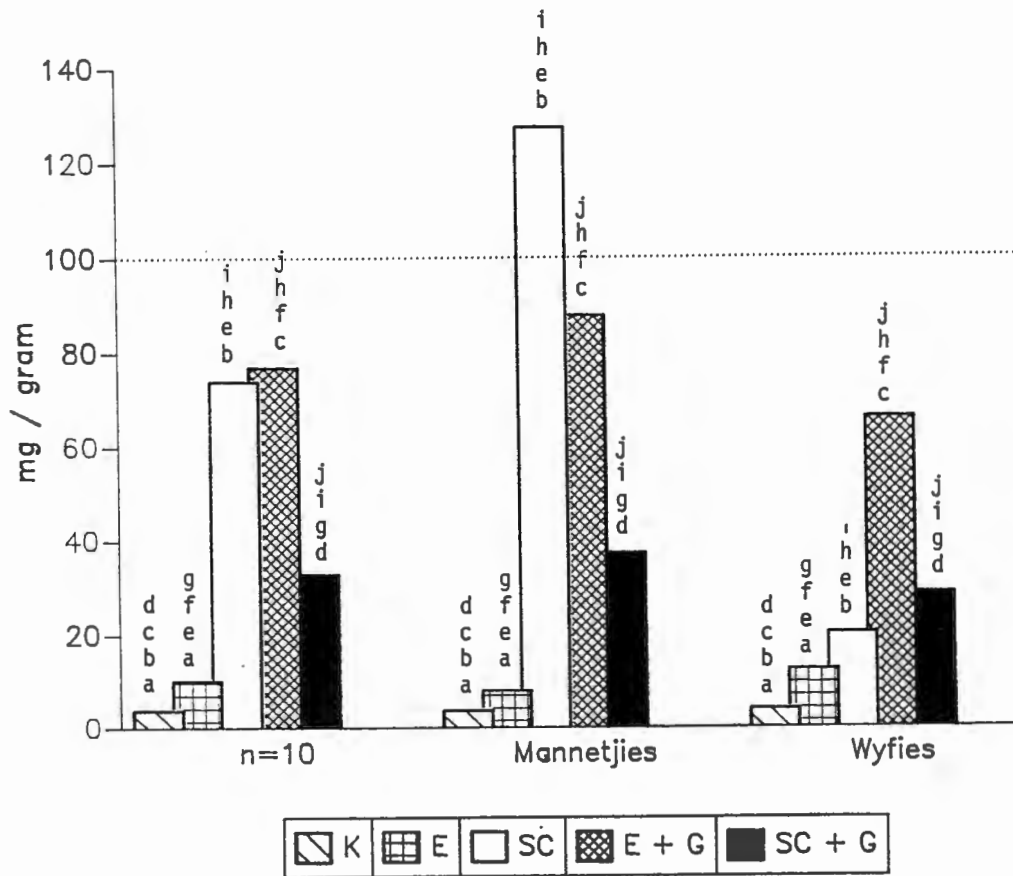


FIGUUR 4.10 GEMIDDELDE ALBUMIEN/TOTALE PROTEÏEN-VERHOUDING VAN DIE ROTGROEPE

\*a, b, c, d, e, f, g, h: Waardes met dieselfde letter verskil betekenisvol van mekaar ( $P < 0.05$ )

#### 4.5 LEWERGLIKOGEEN

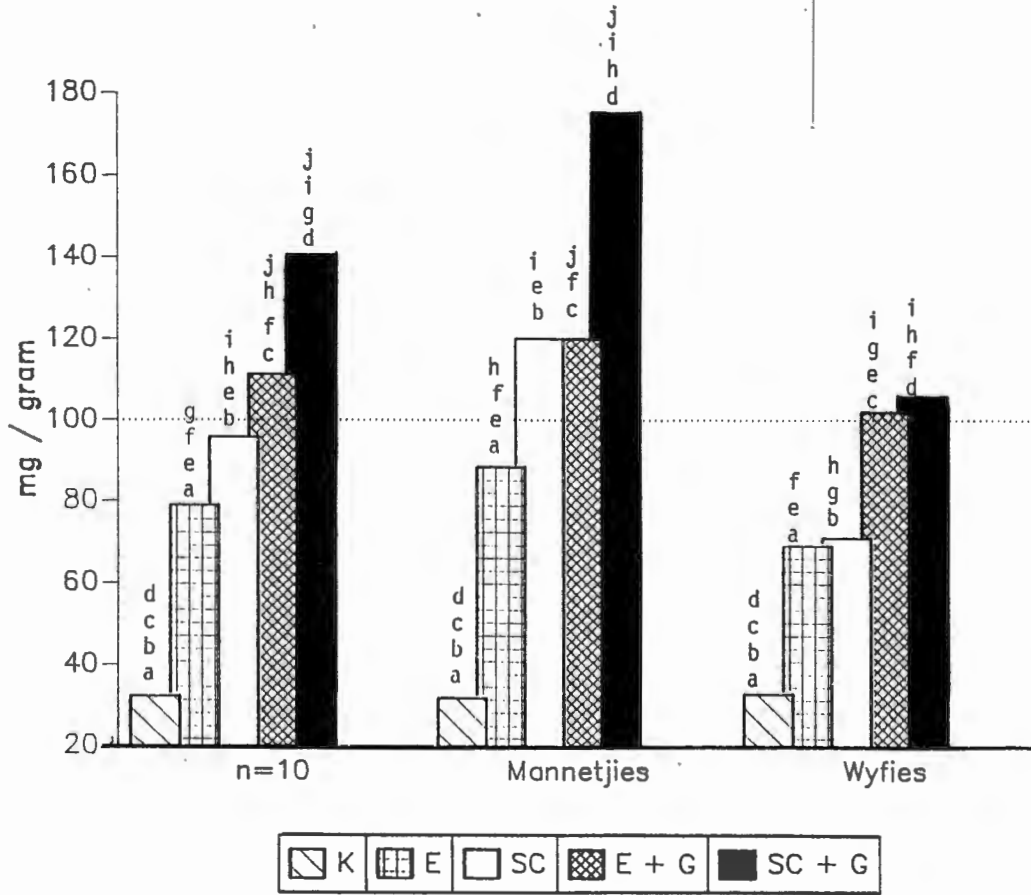
Uit figuur 4.11, wat die gemiddelde lewerglikoogenwaardes van die rotgroepe vergelyk, is dit duidelik dat al vier die eksperimentele diëte betekenisvolle verhogings in vastende lewerglikoogenstore veroorsaak het. Die suiwercholesterolbyvoegings en die behandelings met galsout (veral saam met die eiergeel) het by beide die mannetjies en wyfies die grootste verhogings veroorsaak.



FIGUUR 4.11 GEMIDDELDE LEWERGLIKOGEEN VAN DIE ROTGROEPE  
 \*a, b, c, d, e, f, g, h, i, j: Waardes met dieselfde letter verskil betekenisvol van mekaar ( $P < 0.05$ )

#### 4.6 LEWERLIPIEDE

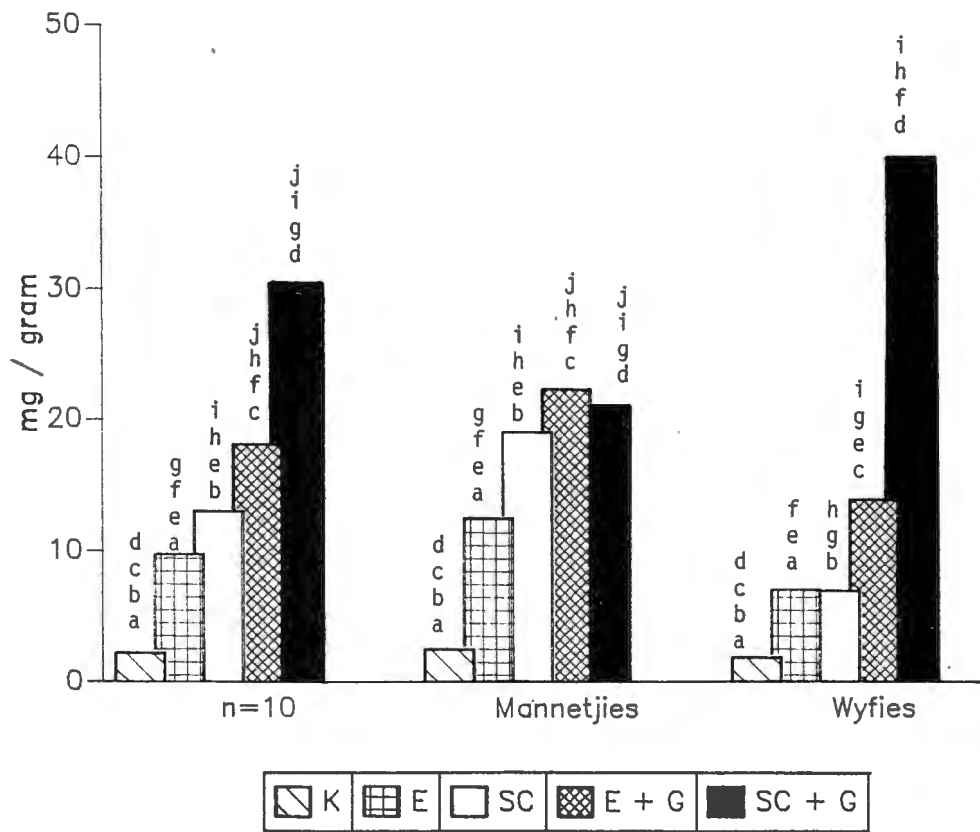
Figuur 4.12 vergelyk die gemiddelde totale lewerlipiede (TLL) van die rotgroepe. Al vier eksperimentele diëte het 'n drastiese verhoging in TLL in vergelyking met die Westerse diëte ( $32.1 \pm 4.7$  mg/g) by die rotgroepe gehad. Verder het die vier eksperimentele rotgroepe: hoë-eierinnamegroep ( $78.8 \pm 21.9$  mg/g); suiwercholesterolgroep ( $95.7 \pm 34.9$  mg/g); hoë-eierinname-plus-galsoutgroep ( $111.3 \pm 25.2$  mg/g); en suiwercholesterol-plus-galsoutgroep ( $140.7 \pm 43.8$  mg/g) betekenisvolle verskille met mekaar getoon.



FIGUUR 4.12 GEMIDDELDE TOTALE LEWERLIPIEDE VAN DIE ROTGROEPE

\*a, b, c, d, e, f, g, h, i, j: Waardes met dieselfde letter verskil betekenisvol van mekaar (P<0.05)

Figuur 4.13 vergelyk die gemiddelde lewercholesterol (LC) van die rotgroepe. Die gemiddelde lewercholesterol het dieselfde patroon as TLL gevolg, met betekenisvolle verhogings met al vier behandelings. Suiwercholesterolbyvoegings het lewercholesterol betekenisvol meer verhoog as eiergeelbyvoegings. Die grootste verhogings het met die galsoutbyvoegings voorgekom.



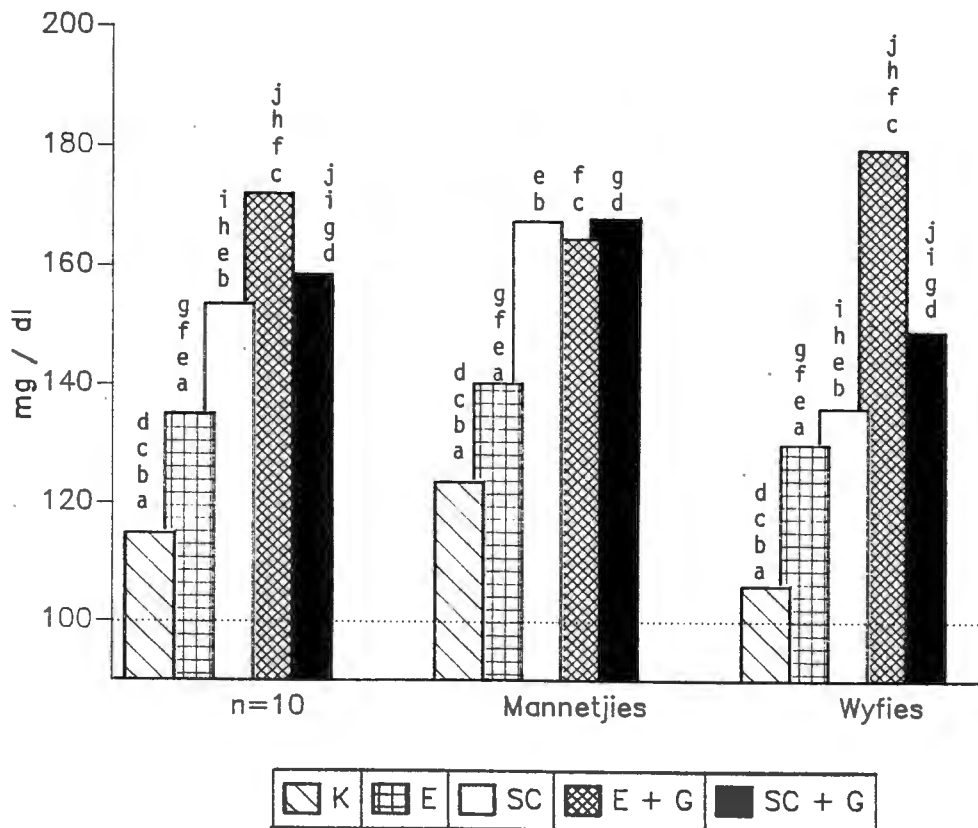
FIGUUR 4.13 GEMIDDELDE LEWERCHOLESTEROL VAN DIE ROTGROEPE

\*a, b, c, d, e, f, g, h, i, j: Waardes met dieselfde letter verskil betekenisvol van mekaar ( $P < 0.05$ )

#### 4.7 PLASMAFIBRINOGEEN

Figuur 4.14 vergelyk die gemiddelde plasmafibrinogeenvlakke van die rotgroepe. Al vier eksperimentele diëte het die fibrinogeenvlakke van die rotte drasties verhoog in vergelyking met die Westerse dieet ( $114.8 \pm 21.7$  mg/dl). Die vier eksperimentele groepe het die volgende waardes gehad:

- hoë-eierinnegroep ( $135.0 \pm 11.9$  mg/dl);
- suiwercholesterolgroep ( $153.5 \pm 17.2$  mg/dl);
- eierinnegroep-plus-galsoutgroep ( $172.1 \pm 35.8$  mg/dl);
- suiwercholesterol-plus-galsoutgroep ( $158.5 \pm 11.3$  mg/dl)



FIGUUR 4.14 GEMIDDELDE FIBRINOGEEN VAN DIE ROTGROEPE

\*a, b, c, d, e, f, g, h, i, j: Waardes met dieselfde letter verskil betekenisvol van mekaar ( $P < 0.05$ )

Betekenisvolle verskille het ook tussen die eksperimentele groepe voorgekom. Eiergeelbyvoegings het 'n kleiner styging in plasmafibrinogeen veroorsaak as suiwercholesterol of galsoutbyvoegings by eiergeel en suiwercholesterol. Hierdie effek was dieselfde by die mannetjies en wyfies.

Die waarneming dat dietcholesterol plasmafibrinogeen verhoog word deur verwante waarnemings in die literatuur ondersteun. Merskey & Wohl (1964) het aangetoon dat induksie van hipercholesterolemie by rotte ook plasmafibrinogeen verhoog het. Hierdie outeurs het hipercholesterolemie geïnduseer deur aan die rotte cholesterol of beesvet met cholsuur en tiourasiel te voer. Tiourasiel is 'n skildklieronderdrukker (Marchant et al, 1978).  $T_3$  is een van die hormone wat in vitro (ex vivo) fibrinogeensintese stimuleer (Grieninger et al, 1983). Dit is moontlik dat hipotiroïedisme wat gekenmerk word deur hipercholesterolemie ten spyte van 'n verlaagde sintese van cholesterol (Meyer, 1983), 'n sorgelyke effek op plasmafibrinogeen het.

Ongelukkig het hierdie outeur nie tiourasiel alleen aan kontrolediere gevoer nie. Dit is dus nie moontlik om uit hulle resultate die afleiding te maak dat dieetcholesterol per se plasmafibrinogeen verhoog het nie.

Kim et al. (1976) het by kongenitale hiperlipidemiese rotte en dieetgeïnduseerde hiperlipidemiese ape (*Macaca mulatta* en *Saimiri sciureus*) 'n verwantskap tussen hiperlipidemie en verhoogde bloedstollingsaktiwiteit aangetoon. Verskeie stollingsfaktore was in hierdie modelle verhoog, maar die outeurs het nie verhoogde fibrinogeenvlakke gerapporteer nie.

## 4.8 SAMEVATTING VAN RESULTATE

### 4.8.1 Kontrolegroep

Tabel 4.2 vergelyk sommige van die veranderlikes wat in hierdie projek gemeet is met veranderlikes wat deur Venter et al. (1989a) vir Zuckermaerrotte, wat 'n soortgelyke Westerse dieet of 'n Epol® laboratoriumrottdieet gevolg het, gerapporteer is. Die dieet wat deur Venter et al. (1989a) aan die rotte gevoer is, het in alle opsigte ooreengestem met die kontroledieet wat vir die onderhawige rotte gevoer is, behalwe dat Venter et al. (1989a) se dieet wel 'n klein hoeveelheid eierpoeier en dus dieetcholesterol bevat het. Dit mag die hoër waardes van lewerlipiede, lewercholesterol, lewerglikogeen en plasmafibrinogeen van hierdie outeurs se maerrotte verklaar. Die verskille in TC, % HDL-C en massatoename mag moontlik verklaar word deur die feit dat die maerrotte van Venter et al. (1989a) waarskynlik heterosigotiese én homosigotiese rotte ingesluit het, terwyl die rotte van die onderhawige studie waarskynlik net homosigotiese maerrotte ingesluit het (kyk 4.1).

TABEL 4.2 'N VERGELYKING VAN VERANDERLIKES VAN KONTROLE-  
 ROTTE MET GERAPPORTEERDE WAARDES VIR ZUCKER  
 MAERROTTE

VERANDERLIKE	KONTROLEROTTE	VENTER ET AL (1989)	
		WESTERSE DIEET	EPOL®
Massatoename (g/rot/dag)	0.9 ±0.4	2.2 ±0.8	1.1 ±0.6
Totale serumchol- lesterol(mmol/l)	2.3 ±0.2	1.9 ±0.1	2.2 ±0.4
% HDL-C	73.9 ±0.4	66.1 ±9.0	72.9 ±7.9
Triglisieriede (mmol/l)	1.1 ±0.5	1.3 ±0.7	1.3 ±0.7
Totale lewerlipiede (mg/g)	32.1 ±4.7	58.2 ±15.4	21.8 ±3.9
Lewercholesterol (mg/g)	2.2 ±0.5	3.6 ±2.4	1.3 ±0.1
Lewerglikogeen (mg/g)	3.8 ±1.7	59.5 ±46.4	9.5 ±7.5
Plasmafibrino- geen (mg/dl)	114.8 ±21.7	162.8 ±14.3	156.0 ±33.6

#### 4.8.2 Eiergeelbyvoegings

Die byvoeging van eiergeel by die kontrole Westerse dieet het die volgende effekte gehad:

- Dit het geneig om massatoename te verhoog (betekenisvol by die wyfies)
- Dit het nie totale serumcholesterol (TC) betekenisvol beïnvloed nie. Die gemiddelde waarde van die mannetjies was selfs laer as die rotte op die kontroledieet
- Dit het wel HDL-C en % HDL-C van TC betekenisvol by die mannetjies en wyfies verlaag
- LDL-C is net by die wyfies betekenisvol verhoog
- Geen betekenisvolle effek op TG, TP en albumien is waargeneem nie
- Lewerglikogeen, totale lewerlipiede en lewercholesterol is betekenisvol verhoog
- Plasmafibrinogeen het ook betekenisvol verhoog

#### 4.8.3 Suiwercholesterolbyvoegings

In vergelyking met die kontroledieet en die eiergeelbyvoegings, het suiwercholesterolbyvoegings die volgende effekte gehad:

- Dit het nie massatoename beïnvloed nie
- Dit het, anders as eiergeelcholesterol, wel TC-waardes by die mannetjies en wyfies verhoog
- Dit het HDL-C minder verlaag as eiergeel, maar die % HDL-C van TC meer verlaag as eiergeel sodat dit betekenisvol laer as dié van die kontrolegroep was
- Dit het, anders as die eiergeel, TG-waardes betekenisvol verhoog
- Dit het leweglikogeen, totale lewerlipiede en lewercholesterol meer verhoog as die eiergeelbyvoegings
- Dit het plasmafibrinogeenvlakke ook meer verhoog as die eiergeelbyvoegings

#### 4.8.4 Galsoutbyvoegings

Die byvoeging van die primêre galsout, cholsuur, by die eksperimentele diëte, het die massatoename van die rotte betekenisvol geïnhibeer. Hierdie effek van cholsuur op die groeisnelheid van rotte is ook deur Vorster et al. (1984) gerapporteer en kan waarskynlik aan 'n beskadigende effek van galsoute op die rotdunderm en gevolglike swakker absorpsie van voedingstowwe toegeskryf word. Ten spyte van die stadiger groeisnelheid van hierdie rotte, het die galsoutbyvoegings 'n verdere verhoging in TC, lewerglikogeen, totale lewerlipiede, lewercholesterol en plasmafibrinogeen veroorsaak. Die laagste % HDL-C van TC en die hoogste LDL-C-waarde het by die groep wat galsout-plus-suiwercholesterol ontvang het, voorgekom. Die galsoutbyvoegings het ook in die laagste albumien/totale proteïen verhouding geresulteer.



## HOOFSTUK 5

### RESULTAATBESPREKING

#### 5.1 INLEIDING

Die hoofdoel van die onderhawige studie was om die invloed van dieetcholesterol op plasmafibrinogeenvlakke te ondersoek. Die effek van dieetcholesterol in die vorm van eiergeel op totale serum- en lewercholesterol is egter ook met die effek van suiwercholesterol (met en sonder galsoutbyvoegings) vergelyk. Die dieetingrepe van die studie is so beplan dat daar waarskynlik 'n al hoe groter cholesterolabsorpsie met galsoutbyvoegings plaasgevind het. Veranderinge in gemete veranderlikes wat progressief in dieselfde rigting met galsoutbyvoegings vergroot het, kan dus waarskynlik aan die effek van dieetcholesterol toegeskryf word.

#### 5.2 VERANDERINGE IN DIE LIPIEDMETABOLISME

##### Cholesterol

Die rot word allerweë nie as 'n goeie model vir studies oor dieeteffekte op lipoproteïenmetabolisme beskou nie. Lasser et al. (1973) het byvoorbeeld met ultrasentrifugeringsmetodes aangetoon dat rotte op 'n laboratorium-rot-dieet drie hooflipoproteïenfraksies in serum het (digthede < 1.006; 1.030-1.63; 1.063-1.21) en dat 'n dieet ryk aan cholesterol 'n groot verhoging in die fraksie met digtheid < 1.006 veroorsaak het. Verder het dit 'n nuwe fraksie met digtheid 1.006-1.030 te voorskyn laat kom. Hierdie fraksie het immunologies-demonstreerbare lae- en hoë-digtheidslipoproteïene bevat. Die outeurs waarsku dat metodes wat ontwikkel is vir die skeiding en meting van lipoproteïene in menslike serum, waarskynlik nie die optimale is vir die

karakterisering van die lipoproteïene in rotserum nie. Daarom word daar in die onderstaande bespreking slegs aandag gegee aan die effek wat die dieetingrepe op die totale serum- en lewercholesterol gehad het.

Tabel 5.1 som die gemiddelde finale massa, lewermassa, lewer- en serumcholesterol van die verskillende rotgroepe op. Die totale hoeveelheid cholesterol in die serum- en lewerkompartement vir elke groep, uitgedruk in mg /kg liggaamsmassa, is bereken soos aangedui in tabel 5.1. Die tabel toon verder hoe die dieetingrepe die verhouding van die totale cholesterol in die lewer/serumkompartemente verander het. Hierdie verhouding was 2.04 by die rotte wat die kontroledieet gevoer is. Dit is opvallend dat eiergeel hierdie verhouding in byna dieselfde mate as suiwer-dieetcholesterol verander het (10.9 en 11.9). Die oënskynlike groter verskille in effekte op die konsentrasie serum - (figuur 4.3) en lewercholesterol (figuur 4.13) asook in die grootte van die twee kompartemente met die twee behandelings, verdwyn dus as daar na die effek op die verhouding van lewer/serumcholesterolkompartement gekyk word.

Met galsoutbyvoegings het eiergeel die lewercholesterol in verhouding met serumcholesterol selfs meer vergroot as die suiwercholesterol. Hieruit blyk dit dat die kleiner effek van eiergeel-plus-galsout op serumcholesterol, moontlik toegeskryf kan word aan 'n relatiewe groter verskuiwing van cholesterol vanaf die serum na die lewer as met suiwercholesterol-plus-galsout. Blum & Levy (1987) het gewaarsku dat al verhoog 'n hoë cholesteroliname nie serumcholesterol nie, dit moontlik weefselcholesterol mag verhoog, wat 'n nadelige invloed op aterogenese mag hê.

Dit is egter duidelik uit tabel 5.1 dat dieselfde lading dieetcholesterol in die vorm van eiergeel 'n kleiner effek op TC en die totale hoeveelheid cholesterol in die serum- en lewerkompartemente as suiwercholesterol by die rot gehad het.

TABEL 5.1 DIE INVLOED VAN DIEETCHOLESTEROL OP DIE GEMIDDELDE VERHOUDING VAN SERUM- EN LEWERCHOLESTEROL

VERANDERLIKE	K	E	SC	E+G	SC+G
Finale massa (g)	352.6	335.7	342.6	300.7	342.7
Lewermassa (g)	10.0	12.6	12.9	10.8	11.4
Serum-TC (mmol/l)	2.3	2.5	3.1	3.4	5.6
Serum-TC (mg/dl)	88.8	96.5	119.7	131.2	216.2
Lewercholesterol (mg/g)	2.2	9.7	13.0	18.1	30.5
Bloedvolume* (ml)	20.3	19.3	19.7	17.3	19.7
Serumvolume** (ml)	12.10	11.58	11.82	10.38	11.82
Serumcholesterolkompartment (mg)	10.8	11.2	14.1	13.6	25.6
Serumcholesterolkompartment (mg/kg)	30.6	33.4	41.2	34.5	74.7
Lewercholesterolkompartment (mg)	22.0	122.2	167.7	195.4	347.7
Lewercholesterolkompartment (mg/kg)	62.4	364.0	489.5	649.8	1014.6
Verhouding: lewercholesterol/ serumcholesterol	2.04	10.9	11.9	18.8	13.6

\* Bloedvolume van rot 50-65 ml/kg (Kahn & Barthold, 1984). Gemiddeld van 57.5 geneem.

\*\* Hematokrit: gemiddeld van 40% selle, en 60% serum (Kahn & Barthold, 1984).

TABEL 5.2 NUTRIËNTE WAARUIT EIERGEEL BESTAAN  
(Gouws & Langenhoven, 1986)

NUTRIËNT	HOEVEELHEID
Totale Proteïene	2.74(g)
Totale Lipiede	5.80(g)
Fosfolipiede	2.42(g)
Totale-VVS	1.90(g)
Totale-MOV	2.5(g)
Totale-POV	0.72(g)
Foliënsuur	0.026(µg)
Inositol	4.35 (mg)
Niasien	0.010 (mg)
Pantoteensuur	0.73 (mg)
Piridoksien	0.057 (mg)
Riboflaviën	0.07 (mg)
Tiamien	0.048 (mg)
Vitamiën A(IE)	260.00
Vitamiën D(IE)	27.0
Vitamiën E	0.87 (mg)
Vitamiën B <sub>6</sub>	0.48 (µg)
Biotien	8.25 (µg)
Cholien	237.00 (mg)
Kalsium	25.2 (mg)
Chloor	29.9 (mg)
Koper	0.024 (mg)
Jodium	0.024 (mg)
Yster	1.02 (mg)
Magnesium	2.15 (mg)
Mangaan	0.019 (mg)
Fosfaat	102.0 (mg)
Kalium	17.0 (mg)
Natrium	9.0 (mg)
Swawel	28.0 (mg)
Sink	0.66 (mg)
Alanien	0.14 (g)
Arginien	0.19 (g)
Aspartiënsuur	0.25 (g)
Sistien	0.05 (g)
Glutamiënsuur	0.33 (g)
Glisien	0.08 (g)
Histidien	0.07 (g)
Isoleusien	0.15 (g)
Leusien	0.24 (g)
Lisien	0.20 (g)
Metionien	0.06 (g)
Fenielalanien	0.12 (g)
Prolien	0.11 (g)
Serien	0.23 (g)
Threonien	0.14 (g)
Triptofaan	0.04 (g)
Tirosien	0.12 (g)
Valien	0.16 (g)

Dit is reeds genoem dat die rot nie 'n geskikte model vir studies oor die lipiedmetabolisme is nie. Daarom moet ekstrapolasie na moontlike effekte en meganismes by die mens met groot omsigtigheid gedoen word. Dit is egter moontlik dat die verskil in effek van cholesterol in die vorm van eiergeel en suiwercholesterol op totale serumcholesterolwaardes soos hier by die rot waargeneem, wel van waarde mag wees om die afwesigheid van 'n hypocholesterolemiese effek van eiergeel wat deur verskeie outeurs waargeneem is (sien tabel 2.6) te verklaar. Eerstens verskaf dit bewyse dat die ander bestanddele van eiergeel (kyk tabel 5.2) die effek van dieetcholesterol op serumcholesterolvlakke beïnvloed. Die resultate toon duidelik dat die totale grootte van die serum- en lewercholesterolkompartement met eiergeel alleen aansienlik kleiner was as met dieselfde lading suiwer-dieetcholesterol. Dit mag beteken dat eiergeelcholesterol swakker geabsorbeer is (onwaarskynlik), of dat die ander bestanddele van eiergeel 'n groter katabolisme en ekskresie van cholesterol veroorsaak het. Bestanddele in eiergeel wat kwalifiseer vir hierdie rol is die fosfolipiede (3,5% van die massa van die hele eier) of die mono-onversadigde vetsure (48% van die 11.2% vet wat in die hele eier voorkom). Grundy (1987) het onlangs aangetoon dat die mono-onversadigde vetsure, soos die poli-onversadigde vetsure, hypocholesterolemiese effekte het. Eiergeelbyvoegings by die dieet het die P/V-verhouding van 0.11 na 0.17 verhoog. Verder het die veranderinge in die verhouding in grootte van lewer/serumcholesterolkompartement met die galsoutbyvoegings, aanduidings verskaf dat hierdie ander bestanddele van eiergeel, 'n verskuiwing van cholesterol vanaf die serum na die lewer bevoordeel het. Hierdie effek mag moontlik verband hou met 'n groter katabolisme en ekskresie van cholesterol met eiergeelinname, wat 'n relatiewe beweging van cholesterol vanaf die serum na die lewer vir uitskeiding sal bevoordeel.

Bogenoemde mag dus, soos reeds genoem, 'n verklaring bied vir die teenstrydige resultate oor die effek van dieetcholesterol op serumcholesterol wat in epidemiologiese opnames, vrylewende kleiner studies en gekontroleerde metaboliese studies by mense gerapporteer is en deur McGill (1979) oorsigtelik bespreek word (kyk ook tabel 2.6). Bykomend tot die definitiewe verskynsel van reageerders en nie-reageerders op dieetcholesterol wat in korttermynstudies met proefpersone gedemonstreer is (Katan & Beynen, 1987; McNamara et al., 1987), mag die serumcholesterolkonsentrasie slegs die een gedeelte van 'n homeostatische meganisme verteenwoordig waarin 'n verhoogde

katabolisme en ekskresie van cholesterol 'n verskuiwing van cholesterol vanaf die serum na die lewer veroorsaak.

### Totale lewerlipiede

In tabel 5.3 word die totale lewerlipiede, in mg /kg liggaamsmassa uitgedruk. Dit is opvallend dat dieetcholesterol ook die ander lipiede in die lewer verhoog het. Dit kan moontlik aan twee effekte toegeskryf word. Eerstens sal die groter voorsiening van eksogene cholesterol deur die dieet, endogene sintese vanaf asetiel-koA in die lewer onderdruk of onnodig maak met 'n gevolglike kleiner verbruik van lewerlipiede vir dié doel. Tweedens mag die groter katabolisme van cholesterol en gevolglike uitskeiding in die gal (as galsure en cholesterol) 'n verhoogde absorpsie van lipiede uit die spysverteringskanaal veroorsaak. Die feit dat die dieetingrepe baie kleiner verskille in die persentasie verhoging van lewerlipiede as lewercholesterol vertoon het (tabel 5.4), ondersteun hierdie verklaring.

**TABEL 5.3** DIE INVLOED VAN DIEETCHOLESTEROL OP GEMIDDELDE TOTALE LEWERLIPIEDE

VERANDERLIKE	K	E	SC	E+G	SC+G
Finale massa (g)	352.6	335.7	342.6	300.7	342.7
Lewermassa (g)	10.0	12.6	12.9	10.8	11.4
Lewerlipiede (mg/g)	32.1	78.8	95.7	111.3	140.7
Totale-lewerlipiede (mg)	321.0	992.8	1234.5	1202.0	1604.0
Totale-lewerlipiede (mg/kg)	910.4	2995.5	3606.3	3997.3	4680.5

TABEL 5.4 PERSENTASIE VERHOGING VAN LEWERCHOLESTEROL EN TOTALE LIPIEDE

VERANDERLIKE	K	E	SC	E+G	SC+G
Totale lewercholesterol (mg/kg)	62.4	364.0	489.5	649.8	1014.6
% Verhoging	-	483.3	684.5	941.3	1526.0
Totale lewerlipiede (mg/kg)	910.4	2995.5	3606.3	3997.3	4680.5
% Verhoging	-	229.0	295.8	350.1	414.1

### 5.3 VERANDERINGE IN PLASMAFIBRINOGEEN

Die belangrike waarneming van hierdie studie is die betekenisvolle verhoging van plasmafibrinogeenvlakke wat met al vier die diëetbehandelings onder gekontroleerde toestande by rotte aangetoon is. Daar is aanduidings dat 'n soortgelyke effek van diëetcholesterol op plasmafibrinogeen ook by mense (Vorster et al., 1987b) en bobbejane (Venter et al., 1989b) mag voorkom. Dit mag beteken dat die invloed van diëetcholesterol op aterosklerose en koronêre hartvatsiekte (KHS) gedeeltelik deur die effek daarvan op plasmafibrinogeen gemedieer word. Dit verklaar moontlik die onafhanklike verwantskap tussen diëetcholesterol en KHS wat in die "Western Electric Study" (Shekelle et al., 1981) aangetoon is sonder dat daar 'n verwantskap tussen diëetcholesterol en serumcholesterol in hierdie studie voorgekom het.

Die meganisme(s) waardeur diëetcholesterol plasmafibrinogeen verhoog, is onduidelik. Die onderhawige studie is nie ontwerp om meganismes te ondersoek nie. Moontlike meganismes, gebaseer op aanduidings uit resente literatuur, en wat verdere ondersoek regverdig, sal vervolgens voorgestel en krities bespreek word.

Die eerste moontlike meganisme hou verband met die hipofibrinogenemiese effekte van diëetvesel wat deur Vorster (1987) beskryf is, en ook by bobbejane (Venter et al., 1989b) en Zucker vet- en maerrotte (Venter et al., 1989a) waargeneem is. Hierdie effek was geassosieer met 'n verhoging

in insulien sensitiwiteit (verlaging van insulien weerstand) en 'n verlaging van sirkulerende vrye vetsure. Dit is bekend dat verhoogde sirkulerende vrye vetsure met verhoogde plasmafibrinogeenvlakke geassosieer word (Pilgeram & Pickart, 1968) en dat verhoogde vrye vetsure insulien funksie in die lewer (Strömblad & Björntorp, 1986) asook perifere (Randle et al., 1963) inhibeer. Bogenoemde ondersteun die hipotese (Vorster et al., 1988) dat insulien fibrinogeensintese en/of sekresie op onderdrukkende vlak beheer. Opheffing van insulien weerstand, wat met verhoogde plasmafibrinogeen geassosieer word, behoort dan volgens hierdie hipotese, in laer fibrinogeenvlakke te resulteer.

Die effek van dieetcholesterol op insulien funksie is onduidelik. As gevolg van praktiese probleme, is insulien funksie en vrye vetsuur-vlakke ongelukkig nie in die onderhawige studie ondersoek nie. Uit die literatuur blyk dit egter dat die lipiedsamestelling van membrane die aantal insulienreseptore, en die binding van insulien aan die reseptor kan beïnvloed (Gould et al., 1982; Grunfeld et al., 1981). Berlin et al. (1989) het aangetoon dat eritrosietmembrane van konyne wat 'n dieet hoog in poli-onversadigde vetsure en cholesterol gevoer is, verhoogde insulienbinding aan sy reseptor gehad het in vergelyking met eritrosietmembrane van konyne wat 'n melkvetdieet gevoer is. Bathena et al. (1986) het ook gedemonstreer dat die aantal insulienreseptore en reseptoraffiniteit op eritrosietmembrane van varke deur dieetlipiede verander word. Hulle resultate het aangetoon dat versadigde vetsure in die dieet die aantal reseptore verminder asook die affiniteit van die reseptor vir insulien verlaag. Hierdie effek was omkeerbaar. Cholesterol in die dieet het die aantal reseptore egter vermeerder en geen effek op reseptoraffiniteit gehad nie. Die hipotese van Vorster et al. (1988) klop dus nie met bogenoemde waarnemings nie, behalwe as daar byvoorbeeld gedemonstreer kan word dat die verhogende effek van dieetcholesterol op totale lewerlipiede insulien funksie nadelig kon beïnvloed. Die verhoogde lewerglikogeenstore wat by die cholesterolgevoerde rotte waargeneem is, mag moontlik hiermee verband hou. Die verhoogde store mag die gevolg wees van 'n aanvanklike verhoogde sintese van glikogeen, maar mag ook beteken dat die cholesterolgevoerde rotte minder glikogeen tydens die vastende staat gemobiliseer het. Die Zuckermaerrot wat plaaslik geteel word, word net soos die vetrot, gekenmerk deur verhoogde bloedglukosekonsentrasies (Venter et al., 1989a). Glukosesintese om bloedglukose ter wille van sensuweef funksie in stand te hou, is dus waarskynlik nie nodig nie. Dit lyk asof die

cholesterolgevoerde rotte, in vergelyking met die kontrolerotte, minder glukose kon verbruik het en dus meer op energie-onttrekking uit lipiede staatgemaak het. Die verhoogde lipiedmetabolisme word gekenmerk deur verhoogde sirkulerende vrye vetsuur-vlakke en 'n gevolglike insulienweerstand (Randle-effek). Dit word voorgestel dat die effek van dieetcholesterol op insulienfunksie en vrye vetsuur-vlakke ondersoek word om meer duidelikheid oor bogenoemde meganisme te verkry.

Die tweede moontlike meganisme hou verband met die feit dat fibrinogeen 'n akute-faseproteïen is (Koj, 1974). Dit is moontlik dat die hoeveelheid cholesterol wat vir die rotte gevoer is, beskadiging van vaskulêre endoteel kon veroorsaak en dat fibrinogeenvlakke verhoog het in reaksie op dié beskadiging. Hierdie moontlikheid kan ondersoek word deur elektronmikroskopiese waarnemings van die bloedvat-endoteel. Dit sal egter moeilik wees om te bepaal of die verhoogde fibrinogeen in plasma aan 'n akute-faserespons toegeskryf kan word. Meting van die ander akute-faseproteïene soos seruloplasmin, haptoglobulien,  $\alpha_1$ -antitripsien, ens., mag moontlik 'n aanduiding hieroor verskaf.

Die derde moontlike meganisme spruit uit onlangse interessante waarnemings oor die verwantskap tussen lipoproteïen (a) (Lp(a)) en die bloedstollingsstelsel. Lp(a) is vir die eerste keer in 1963 deur Kaare Berg (Berg, 1963) beskryf. Daar is aanvanklik vermoed dat Lp(a) in net ongeveer 30% van alle Kaukasiërs se plasma voorkom, maar Walton et al. (1974) het wisselende konsentrasies (1 tot 100 mg/dl) in 75% van 'n steekproef Britse se plasma waargeneem. Uit onlangse oorsigte (Brown & Goldstein, 1987; McLean et al., 1987) is dit duidelik dat Lp(a) van LDL verskil as gevolg van die teenwoordigheid van apolipoproteïen(a) (apo(a)), 'n glikoproteïen met wisselende grootte by verskillende individue. Apoproteïen(a) is met disulfiedbande aan apo B-100 (die ligand waarmee LDL aan sy reseptor bind) gekoppel. Die aminosuurvolgorde van apo(a) stem baie ooreen met dié van plasminogeen, die ensiem wat deur plasminogeenaktiveerders soos tPA na plasmin omgesit word. Laasgenoemde is verantwoordelik vir die lise of afbraak van fibrien. Armstrong et al. (1986) noem dat ten minste 12 studies tussen 1972 en 1986 die verwantskap tussen KHS en die voorkoms van Lp(a) bevestig. Dit blyk dat konsentrasies groter as 30 mg/dl (ongeveer in 20% van alle mense) 'n persoon se relatiewe risiko vir hartvatsiekte twee keer

verhoog. Volgens hierdie outeurs verhoog die risiko tot vyf keer as die verhoogde Lp(a) saam met verhoogde LDL-vlakke voorkom.

Die meganisme waardeur Lp(a) aterogenese beïnvloed is nog onduidelik, maar Brown & Goldstein (1987) noem die moontlikhede dat Lp(a) as gevolg van struktuurooreenkomste (kringel 4) met plasminogeen, aan fibrinogeen kan bind; dat dit in die arteriewand met neergelegde fibrien kan bind en 'n kompleks kan vorm wat moeilik van die wand verwyderbaar is; dat dit weefselplasminogeenaktiveerder as gevolg van kompeterende inhibisie kan onderdruk en dus uiteindelijke lise van fibrienstolsels mag verminder. Dit blyk dus dat binding van Lp(a) aan fibrinogeen en fibrien moontlik is. Dit mag die katabolisme en verwydering van fibrinogeen uit plasma bemoeilik, met gevolglike verhoogde plasmakonsentrasies. Dit is interessant dat fibrinogeen een van die min molekule is wat nie 'n negatiewe terugkoppelingseffek op sy eie sintese of sekresie het nie (Koj, 1974). 'n Sneubaleffek van al hoe groterwordende plasmafibrinogeen konsentrasies mag dus ontstaan. Voordat bogenoemde meganisme gebruik kan word om die effek van dieetcholesterol op plasmafibrinogeen te verklaar, sal daar eers vasgestel moet word of Lp(a) by die rot voorkom, en of dieetcholesterol Lp(a)-vlakke beïnvloed. Dit skep interessante moontlikhede vir verdere navorsing. Armstrong et al. (1986) noem dat alhoewel galsout-harse wat LDL verlaag, nie Lp(a) beïnvloed nie, dit aangetoon is dat neomisien en nikotiensuur (wat LDL deur ander meganismes verlaag), wel Lp(a) verlaag. Dit skep die moontlikheid dat dieetcholesterol wat in die onderhawige studie LDL-cholesterolvlakke verhoog het, ook Lp(a) kon verhoog.

Die drie moontlikhede wat hierbo genoem is sal deur verdere navorsing ondersteun moet word voordat uitsluitel oor die meganisme waardeur plasmafibrinogeen deur dieetcholesterol verhoog word, verkry kan word. Verder, voordat enige aanbevelings oor dieetcholesterol by die mens gemaak word, sal die effek by proefpersone ondersoek moet word. Die dosis cholesterol wat vir die rotte gevoer is, was relatief hoog (15-20 mg/kg/dag). Indien effekte by die mens gedemonstreer word, sal die dosis waarby hierdie effekte begin verskyn ook vasgestel moet word.

## HOOFSTUK 6

### GEVOLGTREKKING EN AANBEVELINGS

Die studie het aangetoon dat dieetcholesterol in die vorm van eiergeel nie serumcholesterol nie, maar wel lewercholesterol van die rot verhoog het. Suiwercholesterol en galsoutbyvoeging het beide serum- en lewercholesterol verhoog. Dieetcholesterol in al bogenoemde vorme het verder 'n betekenisvolle verhoging van plasmafibrinogeen veroorsaak. Die gevolgtrekking kan gemaak word dat dieetcholesterol moontlik as risikofaktor vir die ontwikkeling van koronêre hartvatsiekte kan optree as gevolg van die effek daarvan op plasmafibrinogeen. Die meganisme waardeur dieetcholesterol fibrinogeen verhoog is onduidelik.

Die moontlike meganisme(s) wat in hoofstuk 5 genoem is sal deur verdere navorsing ondersteun moet word voordat uitsluitel oor die voorgestelde meganisme(s) verkry kan word. Dit moet egter in gedagte gehou word dat die rot oor die algemeen nie as 'n goeie model beskou word om dieeteffekte op serumlipiede te toets nie. Verder moet in aanmerking geneem word dat hierdie 'n korttermynstudie van agt weke was. Verdere navorsing is nodig om die metaboliese effekte van 'n langtermyninname van dieetcholesterol (eiers) by die mens te ondersoek voordat enige aanbevelings oor dieetcholesterol gemaak word. Dit bemoeilik dieetriglyne in verband met die hoeveelheid eiers wat met veiligheid ingeneem kan word. Op die oomblik byvoorbeeld bevat slegs twee van 18 bekende verskillende lande se dieetriglyne aanbevelings oor dieetcholesterol, vir die voorkoming van KHS, naamlik die Amerikaanse (Truswell, 1987) en Suid-Afrikaanse riglyne (Departement van Gesondheid, 1988). Die waarneming dat verhoogde cholesterolinname geassosieer word met verhoogde plasmafibrinogeen het reeds tot verdere navorsing deur myself onder leiding van Dr. H.H. Vorster gelei. In die projek word die inname van 3, 7 of 14 eiers per week deur jong manlike proefpersone, se effek op verskeie metaboliese veranderlikes oor 'n periode van 7 maande gemeet.



BYLAAG 1

TABEL 6.1 GEMIDDELDE ( $\pm$ SA) FINALE MASSA/LEWERMASSA EN MASSAVERANDERINGE VAN DIE ROTGROEPE

GROEP	GESLAG	FINALE MASSA/ LEWERMASSA	MASSAVERANDERINGE (g/rot/dag)
K	n=10	35.1 $\pm$ 4.6	0.9 $\pm$ 0.4
	M*	37.2 $\pm$ 3.5	1.1 $\pm$ 0.5
	W**	32.9 $\pm$ 4.8	0.6 $\pm$ 0.3
E	n=10	26.7 $\pm$ 4.3	1.2 $\pm$ 0.4
	M*	29.7 $\pm$ 4.3	1.3 $\pm$ 0.5
	W**	23.7 $\pm$ 1.2	1.2 $\pm$ 0.2
SC	n=10	26.9 $\pm$ 6.9	1.0 $\pm$ 0.5
	M*	31.3 $\pm$ 7.0	1.3 $\pm$ 0.3
	W**	22.5 $\pm$ 3.3	0.7 $\pm$ 0.5
E+G	n=10	28.0 $\pm$ 2.7	0.5 $\pm$ 0.4
	M*	26.5 $\pm$ 3.1	0.8 $\pm$ 0.4
	W**	29.6 $\pm$ 0.9	0.2 $\pm$ 0.07
SC+G	n=10	31.0 $\pm$ 5.3	0.5 $\pm$ 0.2
	M*	30.0 $\pm$ 6.1	0.6 $\pm$ 0.2
	W**	32.0 $\pm$ 4.9	0.5 $\pm$ 0.2

M\* = mannetjies

W\*\* = wyfies

TABEL 6.2 GEMIDDELDE SERUMLIPIEDE ( $\pm$ SA) VAN DIE ROTGROEPE

GROEP	GESLAG	TC	HDL-C	% HDL	LDL-C	TG
K	n=10	2.3 $\pm$ 0.2	1.7 $\pm$ 0.6	73.9 $\pm$ 0.4	0.9 $\pm$ 0.6	0.7 $\pm$ 1.0
	M*	2.4 $\pm$ 0.2	1.5 $\pm$ 0.4	62.5 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 0.5	0.3 $\pm$ 0.6
	W**	2.3 $\pm$ 0.2	2.0 $\pm$ 0.6	43.5 $\pm$ 0.4	1.1 $\pm$ 0.6	1.4 $\pm$ 0.4
E	n=10	2.5 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.5	52.0 $\pm$ 0.4	1.1 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 0.2
	M*	2.1 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.1	47.6 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.7	1.3 $\pm$ 0.3
	W**	2.9 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 0.6	55.3 $\pm$ 0.5	0.9 $\pm$ 0.2	1.7 $\pm$ 0.6
SC	n=10	3.1 $\pm$ 0.5	1.6 $\pm$ 0.5	51.6 $\pm$ 0.5	1.2 $\pm$ 0.5	1.3 $\pm$ 0.3
	M*	3.3 $\pm$ 0.5	1.4 $\pm$ 0.3	42.4 $\pm$ 0.4	1.8 $\pm$ 0.9	1.0 $\pm$ 0.6
	W**	2.9 $\pm$ 0.5	2.0 $\pm$ 0.4	68.9 $\pm$ 0.4	1.4 $\pm$ 0.4	2.6 $\pm$ 1.1
E*G	n=10	3.4 $\pm$ 0.5	1.7 $\pm$ 0.4	50.0 $\pm$ 0.4	1.1 $\pm$ 0.4	1.0 $\pm$ 0.3
	M*	3.8 $\pm$ 0.5	1.9 $\pm$ 0.1	50.0 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 0.6	1.1 $\pm$ 0.4
	W**	2.9 $\pm$ 0.1	1.6 $\pm$ 0.5	55.0 $\pm$ 0.3	1.1 $\pm$ 0.5	0.2 $\pm$ 0.03
SC*G	n=10	5.6 $\pm$ 2.5	1.2 $\pm$ 0.2	21.4 $\pm$ 1.4	3.9 $\pm$ 2.3	0.3 $\pm$ 0.2
	M*	3.5 $\pm$ 0.4	1.2 $\pm$ 0.3	34.2 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.3	5.9 $\pm$ 1.5
	W**	7.8 $\pm$ 1.7	1.2 $\pm$ 0.1	15.4 $\pm$ 0.7	1.9 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.4

TABEL 6.3 GEMIDDELDE SERUMPROTEÏENE ( $\pm$ SA) VAN DIE ROTGROEPE

GROEP	GESLAG	SERUM-TP (g/l)	ALBUMIEN (g/l)	ALBUMIEN/TP (g/l)
K	n=10	6.3 $\pm$ 1.4	3.9 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 0.2
	M*	7.2 $\pm$ 0.9	3.9 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.7
	W**	5.3 $\pm$ 1.2	3.8 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.2
E	n=10	8.2 $\pm$ 1.2	4.3 $\pm$ 1.5	0.5 $\pm$ 0.1
	M*	8.0 $\pm$ 1.4	4.5 $\pm$ 1.8	0.5 $\pm$ 0.1
	W**	8.7 $\pm$ 1.4	4.0 $\pm$ 1.8	0.4 $\pm$ 0.1
SC	n=10	7.9 $\pm$ 1.5	4.2 $\pm$ 0.9	0.5 $\pm$ 0.1
	M*	8.3 $\pm$ 1.9	4.3 $\pm$ 1.1	0.5 $\pm$ 0.1
	W**	7.2 $\pm$ 0.8	4.0 $\pm$ 0.7	0.5 $\pm$ 0.04
E+G	n=10	8.8 $\pm$ 1.2	3.6 $\pm$ 0.5	0.4 $\pm$ 0.07
	M*	9.7 $\pm$ 1.1	3.9 $\pm$ 0.4	0.4 $\pm$ 0.06
	W**	8.0 $\pm$ 0.7	3.3 $\pm$ 0.5	0.4 $\pm$ 0.9
SC+G	n=10	8.7 $\pm$ 1.7	3.8 $\pm$ 0.4	0.4 $\pm$ 0.1
	M*	7.5 $\pm$ 1.3	3.6 $\pm$ 0.5	0.5 $\pm$ 0.1
	W**	9.9 $\pm$ 1.0	4.1 $\pm$ 0.3	0.4 $\pm$ 0.04

TABEL 6.4 GEMIDDELDE LEWERLIPIEDE ( $\pm$ SA) VAN DIE ROTGROEPE

GROEP	GESLAG	LEWERGLUKOSE	TLL	LEWERCHOLESTEROL
K	n=10	3.8 $\pm$ 1.7	32.1 $\pm$ 4.7	2.2 $\pm$ 0.5
	M*	3.7 $\pm$ 2.1	31.6 $\pm$ 6.1	2.5 $\pm$ 0.5
	W**	4.0 $\pm$ 1.5	32.7 $\pm$ 3.2	1.9 $\pm$ 0.2
E	n=10	10.2 $\pm$ 10.2	78.8 $\pm$ 21.9	9.7 $\pm$ 4.3
	M*	7.9 $\pm$ 5.6	88.4 $\pm$ 24.7	12.5 $\pm$ 4.2
	W**	12.4 $\pm$ 13.8	69.1 $\pm$ 15.5	7.0 $\pm$ 2.0
SC	n=10	73.9 $\pm$ 67.2	95.7 $\pm$ 34.2	13.0 $\pm$ 7.6
	M*	127.5 $\pm$ 53.4	120.0 $\pm$ 25.1	19.0 $\pm$ 5.0
	W**	20.2 $\pm$ 10.5	70.9 $\pm$ 21.6	6.9 $\pm$ 3.6
E+G	n=10	76.9 $\pm$ 27.3	111.3 $\pm$ 25.2	18.1 $\pm$ 6.1
	M*	87.8 $\pm$ 29.6	120.5 $\pm$ 14.5	22.3 $\pm$ 4.9
	W**	66.2 $\pm$ 22.4	102.1 $\pm$ 31.8	13.9 $\pm$ 3.9
SC+G	n=10	32.9 $\pm$ 20.7	140.0 $\pm$ 43.8	30.5 $\pm$ 12.1
	M*	37.3 $\pm$ 28.4	175.4 $\pm$ 7.6	21.1 $\pm$ 6.7
	W**	28.6 $\pm$ 10.4	106.0 $\pm$ 35.5	39.9 $\pm$ 8.0

TABEL 6.5 GEMIDDELDE FIBRINOGEEN ( $\pm$ SA) VAN DIE ROTGROEPE

GROEP	GESLAG	FIBRINOGEEN (mg/dl)
K	n=10	114.8 $\pm$ 21.7
	M*	123.6 $\pm$ 25.5
	W**	106.0 $\pm$ 14.7
E	n=10	135.0 $\pm$ 11.9
	M*	140.2 $\pm$ 4.4
	W**	129.8 $\pm$ 15.2
SC	n=10	153.5 $\pm$ 17.2
	M*	167.6 $\pm$ 6.0
	W**	136.0 $\pm$ 2.0
E+G	n=10	172.1 $\pm$ 35.8
	M*	164.6 $\pm$ 52.2
	W**	179.6 $\pm$ 4.1
SC+G	n=10	158.5 $\pm$ 11.3
	M*	168.0 $\pm$ 6.4
	W**	149.0 $\pm$ 4.5



## BEDANKINGS

Ek wil graag my studieleier Dr. Esté Vorster bedank vir al haar hulp en leiding, en vir die beplanning van die eksperimentele werk en praktiese hulp. Baie dankie vir u voortdurende raad, aanmoediging en motivering. Dit word opreg waardeer.

Ek bedank ook graag die volgende persone en instansies wat die ondersoek moontlik gemaak het:

- My opregte dank aan my kollegas en medestudente wat behulpsaam was met die uitvoer van die projek.
- Die Suid-Afrikaanse Eierraad vir 'n geldelike toekenning om die studie uit te voer.
- Die personeel van die Proefdiersentrum, PU vir CHO, vir hulp met die versorging van die proefdiere.
- Tannie Ria Venter, Mary en Violet van die Departement Huishoudkunde en Dieetkunde, PU vir CHO vir die hulp met die aanmaak van die verskillende eksperimentele diëte.
- Die Statistiese Konsultasiediens, PU vir CHO wat met die statistiese verwerking behulpsaam was.
- Nelly Silvis vir die tegniese versorging en finale afronding.
- Oom Paul Schutte vir die bestelling van die voorrade.
- Alida van der Westhuizen vir die bekwame wyse waarop sy die tikwerk van die verhandeling behartig het.
- 'n Besondere woord van dank aan my man, Willem vir sy liefde, geduld en voortdurende ondersteuning.
- My ouers, skoonouers, familie en vriende vir hulle belangstelling.

Dankie aan my Hemelse Vader vir die verstandelike vermoë en leiding om hierdie studie te voltooi.

## BIBLIOGRAFIE

### A

AHRENS, E.H. 1979. Dietary fats and coronary heart disease: unfinished business. *Lancet*, ii:1345-1348.

ALBRINK, M.J., KRAUSS, R.M., KINDGREN, F.T., VAN DER GROEBEN, J., PAN, S. & WOORD, P.D. 1980. Intercorrelations among plasma high density lipoprotein, obesity, and triglycerides in a normal population. *Lipids*, 15:668.

AMSTRONG, V.W., EBERLE, E., MANKE, A., SCHULZE, F., WIELAND, H., KREUZER, H. & SEIDEL, D. 1986. The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 62:249-257.

ANDERSON, J.T., JACOBS, D.R., FOSTER, W., HALL, Y., MOSS, D., MOHONNIER, L. & BLACKBURN, H. 1979. Scoring systems for evaluating dietary pattern effect on serum cholesterol. *Prev. Med.*, 8:525-537.

ANON, 1976. Excessive egg consumption, xanthomatosis, and hypercholesterolaemia. *Br. Med. J.*, 1188-1189.

APPLEBAUM-BOWDEN, D., HAFFNER, S.M., HARTSOOK, E., LUK, K.H., ALBERS, J.J. & HAZZARD, W.R. 1984. Down-regulation of the low-density lipoprotein receptor by dietary cholesterol. *Am. J. Clin. Nutr.*, 39:360-367.

### B

BALLANTYNE, F.C., CLARK, R.S., SIMPSON, H.S. & BALLANTYNE, D. 1982. High density and low density lipoprotein subfractions in survivors of myocardial infarction and in control subjects. *Metab.*, 31:433.

BASILICO, M.Z., LOMBARDO, Y.B., CHANUSSOT, F. & DEBRY, G. 1984. Postheparin lipolytic activities in Zucker rats fed with sucrose- or cornstarch-rich diets. *Ann. Nutr. Metab.*, 28:164-173.

BECKER, U., BARTI, K. & WAHLEFELD, A.W. 1984. A functional photometric assay for plasma fibrinogen. *Thromb. Res.*, 35:475-84.

BECKER, N., ILLINGWORTH, D.R., ALAUPOVIC, P., CONNOR, W.E. & SUNBERG, E.E. 1983. Effects of saturated, monounsaturated, and  $\omega$ -6 polyunsaturated fatty acids on plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 37(3):355-360.

BERG, K. 1963. A new serum type system in man - the Lp system. *Acta. Path. Microbiol. Scand.*, 59:369-383.

BERGER, G.M.B. & MARAIS, A.D. 1987. Guidelines to the diagnosis and management of hyperlipidaemia. *S.A. J. Cont. Med. Educ.*, 5:75-77.

BERLIN, E., BATHENA, S.J., KLIMAN, G.P. & REVETT, K. 1989. Effect of saturation of dietary lipids on insulin receptors and membrane fluidity in rabbit erythrocytes. *Nutr. Rep. Int.*, 39(2):219-224.

BEYNEN, A.C. & KATAN, M.B. 1985. Reproducibility of the variations between humans in the response of serum cholesterol to cessation of egg consumption. *Atherosclerosis*, 57:19-31.

BEZEAUD, A., ELION, J., GUILLIN, M.C. 1988. Functional characterization of thrombin Salakta: an abnormal thrombin derived from a human prothrombin variant. *Blood*, 71(3):556-561.

BHATHENA, S.J., BERLIN, E., REVETT, K. & OMMAYA, A.E.K. 1986. Modulation of Erythrocyte Insulin Receptors by Dietary Lipids. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 463:165-267.

BIERMAN, E.L. 1985. Nutrition in relation to diabetes and atherosclerosis. Ongepubliseerde Manuskrip. Voorgedra; Suid-Afrikaanse Suikervereniging Simposium, 6 en 7 Mei 1985 te Durban. Durban 50 p.

BINGHAM, S. 1985. Dietary fibre intakes: intake studies, problems, methods and results. (In: Trowell, H., Burkitt, D. & Heaton, K., eds. *Dietary Fibre, Fibre-Depleted Foods and Disease*. Academic Press, London. p. 77-104).

BLUM, B.C. & LEVY, R.I. 1987. Role of dietary intervention in the primary prevention of coronary heart disease. *Cardiology*, 74:2-21.

BONANAME, A. & GRUNDY, S.M. 1988. Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. *N. Engl. J. Med.*, 318(19):1244-1248.

BRAY, G.A. 1977. The Zucker fatty rat: a review. *Fed. Proc.*, 36:148-153.

BRINK, A.J. 1988. *Woordeboek van Afrikaanse Geneeskunde*. US : Goodwood, Nasou Beperk. 79 p.

BRONGEEST-SCHOUTE, D.C., HAUTVAST, J.G.A.J. & HERMUS, R.J.J. 1979a. Dependence of the effects of dietary cholesterol and experimental conditions on serum lipids in man. I. Effects of dietary cholesterol in a linoleic acid-rich diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, 32:2183-2187.

BRONGEEST-SCHOUTE, D.C., HERMUS, R.J.J., DALLINGA-THIE, G.M. & HAUTVAST, J.G.A.J. 1979b. Dependence of the effects of dietary cholesterol and experimental conditions on serum lipids in man. II. Effects of dietary cholesterol in a linoleic acid-poor diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, 32:2188-2192.

BRONGEEST-SCHOUTE, D.C., HERMUS, R.J.J., DALLINGA-THIE, G.M. & HAUTVAST, J.G.A.J. 1979c. Dependence of the effects of dietary cholesterol and experimental conditions on serum lipids in man. III. The effect on serum cholesterol of removal of eggs from the diet of free-living habitually egg-eating people. *Am. J. Clin. Nutr.*, 32:2193-2197.

BROOK, J.G., AVIRAM, M., VIERNER, A., SHILANSKY, E. & MARKIEWICZ, W. 1982. High-density lipoprotein subfractions in normolipidemic patients with coronary atherosclerosis. *Circulation*, 34:679.

BROWN, M.V. 1988. New findings to help you prevent heart disease. Latest cholesterol update. *Health & Fitness*, (Special Advertising Supplement). p. 10-12.

BROWN, M.S. & GOLDSTEIN, J.L. 1977. Human mutations affecting the low density lipoprotein pathway. *Am. J. Clin. Nutr.*, 30:975-978.

BROWN, M.S. & GOLDSTEIN, J.L. 1986. 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.

BRUCKDORFER, K.R., KARI-KARI, B.P.B., KHAN, I.H. & YUDKIN, J. 1972. Activity of lipogenic enzymes and plasma triglyceride levels in the rat and the chicken as determined by the nature of the dietary carbohydrate. *Nutr. Metab.*, 14:228-237.

BURR, M.L., SWEETMAN, P.M. & BARASI, M.E. 1985. Dietary fibre, blood pressure and plasma cholesterol. *Nutr. Res.*, 5:456-472.

BUZZARD, I.M., McROBERTS, M.R., DRISCOLL, D.L., BOWERING, J. 1982. Effects of dietary eggs and ascorbic acid on plasma lipid and lipoprotein cholesterol levels in healthy young men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 36:94-105.

### C

CARROLL, K.K., GIOVANNETTI, P.M., HUFF, M.W., MOASE, O., ROBERTS, D.C.K. & WOLFE, B.M. 1978. Hypercholesterolemic effect of substituting soybean protein for animal protein in the diet of healthy young women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 31:1312-1321.

CARO, C.G., LEVER, M.J., PARKER, K.H. & FISH, P.J. 1987. Effect of cigarette smoking on the pattern of arterial blood flow: possible insight into mechanisms underlying the development of arteriosclerosis. *Lancet*, ii:11-13.

CASTELLI, W.P. 1986. The triglyceride issue: A view from Framingham. *Am. Heart J.*, 112:432-437.

CHENOWETH, W., ULLMANN, M., SIMPSON, R. & LEVEILLE, G. Influence of dietary cholesterol and fat on serum lipids in men. *J. Nutr.*, 111(12):2069-2080.

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

COETZEE, G.A. & VAN DER WESTHUIZEN, D.R. 1984. Familial hypercholesterolaemia - a receptor defect. *Cont. Med. Educ.*, 2:49-56.

COLDITZ, G.A., BONITA, R. & STAMPFER, M.J. 1988. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N. Engl. J. Med.*, 318(15):937-941.

CONNOR, W.E., CERQUEIRA, M.T., CONNOR, R.W., WALLACE, R.B., MALINOW, M.R. & CASDORPH, H.R. 1978. The plasma lipids, lipoproteins, and diet of the Tarahumara Indians of Mexico. *Am. J. Clin. Nutr.*, 31:1131-1142.

CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE. 1984. Treatment of hypertriglyceridemia. *J. Am. Med. Assoc.*, 251:1196-1200.

CRIQUI, M.H., WALLACE, R.B., HEISS, G., MISHKEL, M., SCHONFELD, G. & JONES, G.T.L. 1980. Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol. *Circulation*, 62(suppl. IV):70-76.

CROUSE, J.R. & GRUNDY, S.M. 1984. Effects of alcohol on plasma lipoproteins and cholesterol and triglyceride metabolism in man. *J. Lip. Res.*, 25:486-496.

CUMMINS, R.O., SHAPER, A. G., WALKER, M. & WALE, C.J. 1981. Smoking and drinking by middle-aged British men: effects of social class and town of residence. *Br. Med. J.*, 283:1497-1502.

## D

DAVIDSON, S., PASSMORE, R., BROOK, J.F. & TRUSWELL, A.S. 1979. Human Nutrition and Dietetics. London: Churchill Livingstone. 641 p.

DAWBER, T.R., NICKERSON, R.J., BRAND, F.N. & POOL, J. 1982. Eggs, serum cholesterol and coronary heart disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 36(4):617-625.

DEPARTEMENT VAN GESONDHEID. 1988. Diet, blood cholesterol and coronary disease. Verslag, 65p.

DIEHL, A.K., FULLER, J.H., MATTOCK, M.B., SALTER, A.M., EL-GOHARI, R. & KEEN, H. 1988. The relationship of high density lipoprotein subfractions to alcohol consumption, other lifestyle factors, and coronary heart disease. *Atherosclerosis*, 69:145-153.

DZIK, W.H., ARKIN, C.F., JENKINS, R.L. & STUMP, D.C. 1988. Fibrinolysis during liver transplantation in humans: role of tissue-type plasminogen activator. *Transplantation*, 71(4):1090-1095.

## E

ENGER, S.C., STROMME, S.B. & RETSUM, H.E. 1980. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol and triglycerides in serum after a single exposure to prolonged heavy exercise. *Scan. J. Clin. Lab. Invest.*, 40:341-345.

ERNST, N., FISHER, M., SMITH, W., GORDON, T., RIFKING, B.M., LITTLE, J.A., MISHKELL, M.A. & WILLIAMS, O.D. 1980. The association of plasma high-density lipoprotein cholesterol with dietary intake and alcohol consumption. *Circulation*, 62(suppl. IV):41-52.

EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY. 1987. Strategies for the prevention of coronary heart disease. *Eur. Heart J.*, 8:77-88.

## F

FABER, M., BENADÉ, A.J.S. & VAN ECK, M. 1986. Dietary intake, anthropometric measurements, and blood lipid values in weight training athletes (body builders). *Int. J. Sports Med.*, 7:342-346.

FAIR, D.S., TSAO, B., CURTISS, L. & EDINGTON, T. 1983. Monocytes can be induced by lipopolysaccharide stimulated T cells to express factor VII activity. *Throm. Haem.(abstract)*, 50(1):532.

FEELEY, R.M., GRINER, P.E. & WATT, B.K. 1972. Cholesterol content of foods. *J. Am. Diet. Ass.*, 61:134-149.

FIGLEWICZ, D.P., DORSA, D.M., STEIN, L.J., BASKIN, D.G., PAQUETTE, T., GREENWOOD, M.R.C., WOODS, S.C. & PORTE, D. Jr. 1985. Brain and liver insulin binding is decreased in Zucker rats carrying the "fa" gene. *Endocrinology*, 117(4):1537-1543.

FLAIM, E., FERRERI, L.F., THYE, F.W., HILL, J.E. & TITCHEY, S.J. 1981. Plasma lipid and lipoprotein cholesterol concentrations in adult males consuming normal and high cholesterol diets under controlled conditions. *Am. J. Clin. Nutr.*, 34(6):1103-1108.

FLYNN, M.A., HOLPH, G.B., FLYNN, T.C., KAHRS, R. & KRAUSE, G. 1979. Effect of dietary egg on human serum cholesterol and triglycerides. *Am. J. Clin. Nutr.*, 32:1051-1057.

FOLIN, O. & WU, H. 1920. A system of blood analysis, a simplified and improved method for determination of sugar. *J. Biol. Chem.*, 41:367.

FULLER, J.H., KEEN, H., JARRET, R.J., OMER, T., MEADE, T.W., CHAKRABARTI, R., NORTH, W.R.S. & STIRLING, Y. 1979. Haemostatic variables associated with diabetes and its complications. *Br. Med. J.*, 2:964-966.

G

GAGGIULA, A.W., CHRISTAKIS, G., FARRAND, M. 1981. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT): IV. Intervention on blood lipids. *Prev. Med.*, 10:443-475.

GARCIA-PALMIERI, M.R., SORLIE, P., TILLOTSON, J., COSTAS, R. Jr., CODERO, E. & RODRIQUES, M. 1980. Relationship of dietary intake to subsequent coronary heart disease incidence: The Puerto Rico Heart Health Program. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33:1818-1827.

GIALLARD, S., DELHON, A., LAURRESERGUES, H. & STOLTZ, J.F. 1982. Hemorheological and biochemical parameters in the "fatty" rat. *Biorheology*, 19:353-362.

GANONG, W.F. 1981. Review of Medical Physiology. Lange Medical Publications. 10de uitgawe, Los Altos, California. 239 p.

GIBSON, T.C., HORTON, E.S. & WHORTON, E.B. 1975. Interrelationships of insulin, glucose, lipid and anthropometric data in a natural population. *Am. J. Clin. Nutr.*, 28:1387-1394.

GLADHAUG, A. & PRYDZ, H. 1970. Purification of the coagulation factors VII and X from human serum. Some properties of factor VII. *Biochem. Biophys. Acta.*, 215:105-111.

GLEUCK, C.J., HOGG, E., ALLEN, C. & GARTSIDE, P.S. 1980. Effects of alcohol ingestion on lipids and lipoproteins in normal men: isocaloric metabolic studies. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33:2287-2293.

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. *Am. J. Med.*, 62:707.

GORDON, T., FISHER, M., ERNST, N. & RIFKIND, B.M. 1982. Relation of diet to LDL cholesterol, VLDL cholesterol and plasma total cholesterol and triglycerides in white adults. The Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Atherosclerosis*, 2:502-512.

GOULD, R.J., GINSBERG, B.H. & SPECTOR, A.A. 1982. Lipid effects on the binding properties of a reconstituted insulin receptor. *J. Biol. Chem.*, 257(1):477-484.

GOUWS, E. & LANGENHOVEN, M.L. 1986. NRIND Food Composition Tables. 2de uitgawe. Cape Town: South African Medical Research Council. 172 p.

GRIENINGER, G., PLANT, P.W. & CHIASSON, M.A. 1984. Selective intracellular degradation of fibrinogen and its reversal in cultured hepatocytes. *J. Biol. Chem.*, 259(23):14973-14978.

GRUEN, R., HIETANEN, E. & GREENWOOD, M.R.C. 1978. Increased adipose tissue lipoproteinlipase activity during the development of the genetically obese rat (fa/fa). *Metab.*, 27:1955-1966.

GRUNDY, S.M. 1983. Absorption and metabolism of dietary cholesterol. *Ann. Rev. Nutr.*, 3:71-96.

GRUNDY, S.M. 1987. Monounsaturated fatty acids, plasma cholesterol and coronary heart disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 45:1168-1175.

GRUNDY, S.M. & BONAMORE, A. 1988. Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. *N. Engl. J. Med.*, 318(19):1244-1248.

GUYTON, A.C. 1986. *Physiology of the Human Body*. Saunders College Publishing. 7de uitgawe, Japan: Holt-Saunders. 665 p.

GRUNFELD, C., BAIRD, K.L. & KAHN, C.R. 1981. Maintenance of 3T3-L1 cells in culture media containing saturated fatty acids decreases insulin binding and insulin action. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 103(1):219-226.

## H

HAFFNER, S.M., APPLEBAUM-BOWDEN, D., WAHL, P.W., HOOVER, J.J., WARNICK, G.R., ALBERS, J.J. & HAZARD, W.R. 1985. Epidemiological

correlates of high density lipoprotein subfractions, apolipoproteins A-I, A-II, and D, and lecithin cholesterol acyltransferase. Effects of smoking, alcohol, and adiposity. *Arteriosclerosis*, 5:169.

HALL, C.E. & SLYTER, H.S. 1959. The fibrinogen molecule: its size, shape, and mode of polymerization. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 5:11-16.

HALLFRISCH, J., COHEN, L. & REISER, S. 1981. Effects of feeding rats sucrose in a high fat diet. *J. Nutr.*, 111:531-536.

HANSEN, H.S. 1983. Dietary essential fatty acids and in vivo prostaglandin production in mammals. *World Rev. Nutr. Dietet.*, 40:102-134.

HARPER, A.E. 1983. Coronary heart disease - an epidemic related to diet? *Am. J. Clin. Nutr.*, 37:669-681.

HASKELL, W.L., TAYLOR, H.L., WOOD, P.D., SCHROTT, H. & HEISS, G. 1980. Strenuous physical activity, treadmill exercise test performance and plasma high-density lipoprotein cholesterol. *Circulation*, 62(suppl. IV):53-61.

HAVEL, R.J. & KANE, J.P. 1982. Therapy of hyperlipidemic states. *Ann. Rev. Med.*, 33:417-433.

HENNING, B. 1987. Diet, endothelial permeability and atherosclerosis. *J. Appl. Nutr.*, 39(1):29-34.

HEYDEN, S., HEISS, G., MANEGOLD, C., TYROLER, H.A., HAMES, C.G., BARTEL, A.G. & COOPER, G. 1979. The combined effect of smoking and coffee drinking on LDL and HDL cholesterol. *Circulation*, 60(1):22-25.

HJERMANN, I., HOMME, I., VELVE BYRE, K. & LEREN, P. 1981. Effect of diet and smoking interaction on incidence of coronary heart disease. *Lancet*, ii:1302-1310.

## J

JACKSON, C.M. & NEMERSON, Y. 1980. Blood coagulation. *Ann. Rev. Biochem.*, 49:765-811.

## K

KANNEL, W.B., CASTELLI, W.P. & GORDON, T. 1979. Cholesterol in the prediction of atherosclerosis disease. New perspective in the Framingham Study. *Ann. Intern. Med.*, 90:85.

KANNEL, W.B., WOLF, P.A., CASTELLI, W.P. & D'AGOSTINO, R.B. 1987. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *J. Med. Assoc.*, 258(4):1183-1186.

KATAN, M.B. & BEYNEN, A.C. 1987. Characteristics of human hypo- and hyperresponders to dietary cholesterol. *Am. J. Epidemiol.*, 125:387-399.

KEKKI, M. 1980. Lipoprotein-lipase action determining plasma high-density lipoprotein cholesterol level in adult normolipaeemics. *Atherosclerosis*, 37(1):143-150.

KERSHBAUM, A., BELLET, S., DICKSTEIN, E.R. & FEINBERG, L.J. 1961. Effect of cigarette smoking and nicotine on serum free fatty acids. Based on a study in the human subject and the experimental animal. *Circ. Res.*, 9:631.

KEYS, A. 1984. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am. J. Clin. Nutr.*, 40:351-359.

KIM, W.M., MERSKEY, C., DEMING, Q.B., ADEL, H.N., WOLINSKY H., CLARKSON, T.B. & LOFLAND, H.B. 1976. Hyperlipidemia, hypercoagulability, and accelerated thrombosis: Studies in congenitally hyperlipidemic rats and in rats and monkeys with induced hyperlipidemia. *Blood*, 47(2):275-286.

KIRBY, R.W., ANDERSON, J.W., SIELING, B., REES, E.D., CHEN, W-J. L., MILLER, R.E. & KAY, R.M. 1981. Oat-bran intake selectively lowers serum low-density lipoprotein cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 34:824-829.

KNUIMAN, J.T., HERMUS, R.J.J. & HAUTVAST, J.G.A.J. 1980. Serum total and high density lipoprotein (HDL) cholesterol concentrations in rural and urban boys from 16 countries. *Atherosclerosis*, 36:529-537.

KNUIMAN, J.T., WESTENBRINK, S. & VAN DER HEYDEN, L. 1983. Determinants of total and high-density lipoprotein cholesterol in boys from Finland, the Netherlands, Italy, the Phillipines and Ghana with special reference to diet. *Hum. Nutr.: Clin. Nutr.*, 37C:237-254.

KOHN, D.F. & BARTHOLD, S.W. 1984. Biology and diseases of rats. (In Fox, J.G., Dohen, B.J. & Loew, F.M., reds. *Laboratory Animal Medicine*. London: Academic Press. p. 91-122.)

KOJ, A. 1974. Acute-phase reactants. (In Allison, A.C., red. *Structure and function of plasma proteins*. Vol I. London. Plenum Press. p. 73-131.)

KRITCHEVSKY, D. 1986. Nutrition and coronary heart disease. (In Voedingsvereniging van Suid-Afrika. 'n Oorsig oor voeding en KHS: referaat wat namens hom voorgedra is; 11de tweejaarlikse kongres van die Voedingsvereniging van S.A., 22-24 Julie te Durban. Durban 31 p.)

KRUGER, M.M. 1987. Die voorkoms van koronêre hartvatsiekte risikofaktore by 'n groep swartwerkers van die PU vir CHO. *Potchefstroom*. 46 p. (Skripsie (Honns.) - PU vir CHO) (Voorgedra; 12de tweejaarlikse kongres: voedingsvereniging van S.A., 14-17 Aug 1988 te JHB. JHB 35 p.)

KUMMEROW, F.A., KIM, Y., HULL, J., POLLARD, J., ILINOV, P., DROSSIEV, D.L. & VALEK, J. 1977. The influence of egg consumption on the serum cholesterol level in human subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 30(6):664-73.

KUSHI, L.H. 1988. Serum cholesterol, lipoproteins, and plasma coagulation factors (letter). *Am. J. Clin. Nutr.*, 337-338.

## L

LANDOLFI, R., DE CRISTOFARO, R., CASTAGNOLA, M., DE CANDIA, E., D'ONOFRIO, G., LEONE, G. & BIZZI, B. 1988. Increased platelet-fibrinogen affinity in patients with myeloproliferative disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 71(4):978-982.

LASSER, N.L., ROHEIM, P.S., EDELSTEIN, D. & EDER, H.A. 1973. Serum lipoproteins of normal and cholesterol-fed rats. *J. Lipid Res.*, 14:1-8.

LAUBE, H., KLOR, H.U., FUSSGANGER, R., & PFEIFFER, E.F. 1973. The effect of starch, sucrose, glucose and fructose on lipid metabolism in rats. *Nutr. Metab.*, 15:273-280.

LEMONNIER, D., CASQUET, P. DE., GRIGLIO, S., ALEXIU, A., LANTEAUME, M.T. 1974. Effects of dietary vitamin B levels on fat storage, adipose tissue cellularity and energy expenditure in rats and mice fed a high-fat diet. *Nutr. Metab.*, 16:15-29.

LETCHER, R.L., CHIEN, S., PICKERING, J.G., SEALEY, J.E. & LARAGH, J.H. 1981. Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive subjects. Role of fibrinogen and concentration. *Am. J. Med.*, 70:1195-1202.

LEVY, R.I., BRENSIKE, J.F., EPSTEIN, S.E., KELSEY, S.F., PASSAMANI, E.R., RICHARDSON, J.M., LAH, I.K., STONE, N.J., ALDRICH, R.F., BATTAGLINI, J.W., MORIARTY, D.J., FISHER, M.L., FRIEDMAN, L., FRIEDEWALD, W. & DETRE, K.M. 1984. The influence of changes in lipid values induced by cholestyramine and diet on progression of coronary artery disease: Results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation*, 69(2):325-337.

LIEBMAN, M. & BAZZARRE, T.L. 1983. Plasma lipids of vegetarian and nonvegetarian males: effects of egg consumption. *Am. J. Clin. Nutr.*, 38(4):612-619.

LINJEN, H.R. 1986. On the role of fibrin in the fibrinolytic system. (In Lane, D.A., Henschen, A., & Jasani, M.K., eds. *Fibrinogen-Fibrin*

Formation and Fibrinolysis. Vol 4. New York: Walter de Gruyter. p. 121-136.)

LOWE, G.D.O., DRUMMOND, M. M., LORIMER, A.R., HUTTON, I., FORBES, C.D., PRENTICE, C.R.M. & BARBENEL, J.C. 1981. Relation between extent of coronary artery disease and blood viscosity. *Br. Med. J.*, 280:673-674.

## M

MAHLEY, R.W., BERSOT, T.P., INNERARITY, T.L. & LIPSON, A. 1978. Alterations in human high-density lipoproteins, with or without increased plasma cholesterol induced by diets high in cholesterol. *Lancet*, ii:807-809.

MARCHANT, B., LEES, J.F.H. & ALEXANDER, W.D. 1978. Antithyroid drugs. *Pharmacol. Ther.*, 3:305-348.

MARGUERIE, G., GINSBERG, M.H. & PLOW, E.F. 1986. The role of fibrinogen in platelet aggregation. (In Lane, D.A., Henschen, A. & Jasani, M.K., eds. *Fibrinogen-Fibrin Formation and Fibrinolysis*. Vol. 4. New York : Walter McGruyter. p. 175-183).

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. *Br. Med. J.*, 291:1312-1314.

MARTIN, C.R. 1985. *Endocrine Physiology*. Oxford: Oxford University Press. p. 99-110.

MARTIN, R.J., STOLZ, J. & BUCK, D.C. 1979. Diurnal changes in adipose and liver tissue metabolism of lean and obese Zucker rats. *J. Nutr.*, 109:412-417.

MATTSON, F.H., ERICKSON, B.A. & KLIGMAN, A.M. 1972. Effect of dietary cholesterol on serum cholesterol in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, 32:2664-2702.

MATTSON, F.H. & GRUNDY, S.M. 1985. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J. Lipid Res.*, 26:194.

McGILL, H.C. Jr. 1979. The relationship of dietary cholesterol to serum cholesterol concentration and to atherosclerosis in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, 32:2664-2702.

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

MCMAHAN, M.R., RHYNE, A.L., LOFLAND, H.B. & SACKETT, G.P. 1980. Effects of sex, age and dietary modification on plasma lipids and lipoproteins of *Macaca nemestrina*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 164(1):27-34.

McMURRY, M.P., CONNOR, W.E. & VERQUEIRA, M.T. 1982. Dietary cholesterol and the plasma lipids and lipoproteins in the Tarahumara Indians: a people habituated to a low cholesterol diet after weaning. *Am. J. Clin. Nutr.*, 35:741-744.

McNAMARA, D.J. 1985. Predictions of plasma cholesterol responses to dietary cholesterol (letter). *Am. J. Clin. Nutr.*, 41:657.

McNAMARA, D.J., KOLB, R., PARKER, T.S., BATWIN, H., SAMUEL, P., BROWN, C.D. & AHRENS, E.H. 1987. Heterogeneity of cholesterol homeostasis in man. Respons to changes in dietary fat quality and cholesterol quantity. *J. Clin. Invest.*, 79:1729-1739.

MEADE, T.W. 1984. Clotting factors and ischaemic heart disease: the epidemiological evidence. (In Meade, T.W., red. *Anticoagulants and Myocardial Infarction. A Reappraisal*. London: John Wiley. p. 91-111.)

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

MEADE, T.W., HAINES, A.P., IMESON, J.D., STIRLING, Y. & THOMPSON, S.G. 1983. Menopausal status and haemostatic variables. *Lancet*, i:22-24.

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

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

MEADE, T.W., NORTH, W.R.S., CHAKRABARTI, R., HAINES, A.P. & STIRLING, Y. 1977. Population-based distribution of haemostatic variables. *Br. Med. Bul.*, 33:283-288.

MENSINK, R.P. & KATAN, B.M. 1987. Effects of monounsaturated fatty acids versus complex carbohydrates on high-density lipoproteins in healthy men and women. *Lancet*, ii:122-124.

MERSKEY, C. & WAHL, H. 1964. Changes in blood coagulation and fibrinolysis in rats fed atherogenic diets. *Thromb. Diates. Haemorrh.*, 10:295-308.

MEYER, B.J. 1983. *Die Fisiologiese Basis van Geneeskunde*. Pretoria: HAUM. Bylae vii-x.

MILLER, G.J. 1989. High density lipoproteins and atherosclerosis. *Am. Rev. Med.*, 31:97-108.

MILLER, N.E., HAMMETT, F., SALTISSI, S., RAO, S., VAN ZELLER, H., COLTART, J. & LEWIS, B. 1981. Relationship of angiographically defined coronary artery disease to plasma lipoprotein subfractions and apolipoproteins. *Brit. Med. J.*, 282:1741.

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.

MILLER, G.J. & MILLER, N.E. 1982. Dietary fat, HDL cholesterol and coronary disease: one interpretation. *Lancet*, ii:1270-1271.

MISTRY, P., MILLER, N.E., LAKER, M., HAZZARD, W.R. & LEWIS, B. 1981. Individual variation in the effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins and cellular cholesterol homeostasis in man. *J. Clin. Invest.*, 67:493-502.

MISTRY, P., NICOLL, A., NIEHAUS, C., CHRISTIE, I., JANUS, E. & LEWIS, B. 1976. Cholesterol feeding revisited. *Abst. Circ.*, 53 (11):178.

MORRIS, J.N., MARR, J.W. & CLAYTON, D.G. 1977. Diet and heart : a postscript. *Br. Med. J.*, ii:1307-1314.

MOCHIZUKI, R. 1987. The role of tissue plasminogen activator in chronic subdural hematomas. *No To Shinkei(Eng. Abstr.)*, 39(10):947-952.

## N

NAISMITH, D.J. & RANA, I.A. 1974. Sucrose and hyperlipidemia. *Nutr. Metab.*, 16:285-294.

NATIONAL INSTITUTE CONSENSUS CONFERENCE. 1984. Treatment of hypercholesterolemia. Washington, D.C.:National Institutes of Health. 65 P.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. 1986. Lowering Blood Cholesterol to Prevent Heart Disease. Consensus Development Conference Statement, Bethesda, MD. 7 p.

NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE. 1988. Report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. NIH Publication, p. 1-87.

NESTEL, P.J. 1987. Polyunsaturated fatty acids and blood lipid levels. *Am. J. Clin. Nutr.*, 45:1161-1167.

NICHOLS, A.B., RAVENSCROFT, C., LAMPHEAR, D.E. & OSTRANDER, L.D. 1976. Daily nutritional intake and serum lipid levels: the Tecumseh Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 29:1384-1392.

NIKKILA, E.A., TASKINEN, M-R., REHUNEN, S. & HÖRKÖNEN, M. 1978. Lipoprotein lipase activity in adipose tissue and skeletal muscle of runners: relation to serum lipoproteins. *Metab.*, 27(11):1661-1671.

O

O'BRIEN, B.C. & REISER, R. 1980. Human plasma lipid responses to red meat, poultry, fish and eggs. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33:2573-2580.

O'CONNOR, N.T., CEDERHOLM-WILLIAMS, S., COPPER, S. & COTTER, L. 1984. Hypercoagulability and coronary artery disease. *Br. Heart J.*, 52:14-16.

OH, S.Y. 1985. Effect of dietary cholesterol and the degree of fat unsaturation on plasma lipid levels, lipoprotein composition, and fecal steroid excretion in normal young adult men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 42:399-413.

OH, S.Y. & MILLER, L.T. 1985. Effect of dietary egg on variability of plasma cholesterol levels and lipoprotein cholesterol. *Am. J. Clin. Nutr.*, 42(3):421-431.

OH, S.Y. & MONACO, P.A. 1985. Effect of dietary cholesterol and degree of fat unsaturation on plasma lipid levels, lipoprotein composition and fecal steroid excretion in normal young adult men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 42:399-413.

OLIVER, M.F. 1982. Diet and coronary heart disease. *Hum. Nutr.: Clin. Nutr.*, 36C:413-427.

P

PACKARD, C.J., MCKINNEY, L., CARR, K. & SHEPERD, J. 1983. Cholesterol feeding increases low density lipoprotein synthesis. *J. Clin. Invest.*, 72:45-51.

PEERSCHKE, E.I.B. 1985. The platelet fibrinogen receptor. *Sem. Hematol.*, 22(4):241-259.

PICKART, L.R. & THALER, M.M. 1980. Fatty acids, fibrinogen and blood flow: A general mechanism for hyperfibrinogenaemia and its pathological consequences. *Med. Hypotheses*, 6:545-557.

PILGERAM, L.O. & PICKART, L.R. 1968. Control of fibrinogen biosynthesis: the role of free fatty acids. *Atherosclerosis Res.*, 8:155-166.

PLUMMER, D.T. 1978. *An Introduction to Practical Biochemistry*. 2de uitgawe. McGraw-Hill, London. 135 p.

POOLING PROJECT RESEARCH GROUP. 1978. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habits, relative weight and ECG abnormality to incidence of major coronary events: final report of the Pooling Project. *J. Chronic. Dis.*, 31:201-306.

PORTER, M.W., YAMANAKA, W., CARLSON, S.D. & FLYNN, M.A. 1977. Effect of dietary egg on serum cholesterol and triglyceride of human males. *Am. J. Clin. Nutr.*, 30:490-495.

PYöRaLa, K. 1987. Dietary cholesterol in relation to plasma cholesterol and coronary heart disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 45:1176-84.

## Q

QUARFORD, S.H. 1977. Methods for the *in vivo* estimation of human cholesterol dynamics. *Am. J. Clin. Nutr.*, 30:967-974.

## R

RAYMOND, T.L., CONNOR, W.E., LIN, D.S., WARNER, S., FRY, M.M. & CONNOR, S.L. 1977. The interaction of dietary fibers and cholesterol upon the plasma lipids and lipoproteins, sterol balance and bowel function in human subject. *J. Clin. Invest.*, 60:1429-1437.

RANDLE, P.J., GARLAND, P.B., HALES, C.N. & NEWSHOLME, E.A. 1963. The glucose-fatty acid cycle: Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, i:785-789.

REGOECZI, E. 1974. Fibrinogen. (In Allison, A.C., red. Structure and function of plasma proteins. Vol I. London. Plenum Press: p. 133-167.)

RENAUD, S., DUMONT, E., BAUDIER, F., ORTCHANIAN, E. & SYMINGTON, I.S. 1985. Effect of smoking and dietary saturated fat on platelet function in Scottish farmers. *Cardiovascular Research*, 19:155-159.

ROBERTS, S.L., McMURRY, M.P. & CONNOR, W.E. 1981. Does egg feeding (i.e., dietary cholesterol) affect plasma cholesterol levels in humans? The results of a double-blind study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 34(10):2092-2099.

ROBINSON, C.H. & LAWLER, M.R. 1988. Normal and Therapeutic Nutrition. 16de uitgawe. New York: MacMillan Publishing Company., Inc. 74 p.

ROGERS, S., JAMES, K.S., BUTLAND, B.K., ETHERINGTON, M.D., O'BRIEN, J.R. & JONES, J.G. 1987. Effects of a fish oil supplement on serum lipids, blood pressure, bleeding time, haemostatic and rheological variables. *Atherosclerosis*, 63:137-143.

ROSSENBERG, I.H. & SCHAEFER, E.J. 1988. Dietary saturated fatty acids and blood cholesterol. *N. Eng. J. Med.*, 318(19):1270-1271.

ROSHANAI, F. & SANDERS, T.A.G. 1984. Assessment of fatty acid intakes in vegans and omnivores. *Hum. Nutr.: Appl. Nutr.*, 38A:345-354.

ROSSOUW, J.E. 1983. Diet and heart disease in the 1980's. *S.A. Med. J.*, 64(12):437-442.

ROSSOUW, J.E. 1989. Owerweight as a health risk. *S.A. J. Food Sci. Nutr.*, 1(1):28-32.

ROSSOUW, J.E., STEYN, K., BERGER, G.M.B., VERMAAK, W.J.H., KOCK, J., SEFTEL, H.C. & GEVERS, W. 1988. Action limits for serum total cholesterol. *S.A. Med. J.*, 73:693-700.

## S

SACKS, F.M., SALAZAR, J., MILLER, L., FOSTER, J.M., SUTHERLAND, M., SAMONDS, K.W., ALBERS, J.J. & KASS, E.H. 1984. Ingestion of egg raises plasma low density lipoproteins in free-living subjects. *Lancet*, i; 1(8378):647-649.

SALDANHA, L.G. & FRYER, B. 1988. Effects of dietary fat and carbohydrate on weight gain and serum lipids in rats. *Nutr. Rep. Int.*, 37(6):1319-1328.

SANGHVI, A., GALLI, G. & SCALLEN, T.J. 1985. Coordinate regulation of cholesterol metabolism. *Atherosclerosis*, 5:303-309.

SCHAEFER, E.J., LEVY, R.I., ERNST, N.D., VAN SANT, F.D. & BREWER, H.B. 1981. The effects of low cholesterol, high polyunsaturated fat, and low fat diets on plasma lipid and lipoprotein cholesterol levels in normal and hypercholesterolemic subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 34(9):1758-1763.

SCHONFELD, G., FELSKY, G. & HOWALD, M.A. 1974. Characterization of the plasma lipoproteins of the genetically obese hyperlipoproteinemic Zucker fatty rat. *J. Lipid Res.*, 15:457-464.

SHEKELLE, R.B., SHRYCOCK, A.M., PAUL, O., LEPPER, M., STAMLER, J., LIU, S. & RAYNOR, W.J.(Jr.). 1981. Diet, serum cholesterol and death from coronary heart disease: the Western Electric Study. *New Engl. J. Med.*, 304:65-70.

SILVIS, N. 1986. Die invloed van 'n gebruiklike hoë eierinname op die lipoproteïenprofiel van 'n groep swart plaasarbeiders. Potchefstroom. 76 p. (Verhandeling (M.SC.) - PU vir CHO).

SIMPSON, H.C.R., MANN, J.I., MEADE, T.W., CHAKRABARTI, R., STIRLING, Y. & WOOLF, L. 1983. Hypertriglyceridaemia and hypercoagulability. *Lancet*, i:786-790.

SLATER, G., MEAD, J., DHOPESHWARKAR, G., ROBINSON, S., ALFIN-SLATER, R.B. 1976. Plasma cholesterol and triglycerides in men with added eggs in the diet. *Nutr. Rep. Int.*, 14(3):249-260.

SMITH, E.B. 1986. Fibrinogen, fibrin and fibrin degradation products in relation to atherosclerosis. *Clin. Haematol*, 15(2):355-370.

SMITH, E.B. & STAPLES, E.M. 1981. Haemostatic factors in human aortic intima. *Lancet*, i:1171-1174.

SODHI, H.S., KUDSHODKAR, B.J. & MASON, D.T. 1979. *Clinical Methods of Cholesterol Metabolism. Monographs on atherosclerosis, vol. 9, Karger, Basil. 13 p.*

SPAET, T.H. 1982. Progress in hemostatis and thrombosis. *Blood Rheology*, 6:164-171.

STAMFORD, B.A., MATTER, S., FELL, R.D. & PAPANEEK, P. 1986. Effects of smoking cessation on weight gain, metabolic rate, caloric consumption, and blood lipids. *Am. J. Clin. Nutr.*, 43:486-494.

STEINBERG, D. 1984. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism. (In West, J.B., red. *Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice. 11de uitgawe. Baltimore: Williams & Wilkens, p. 805-842).*

STOLTZ, J.F., GAILLARD, S., DEHLON, A., PALMIER, C., BENISTI, G., LAURESSERGUES, H. & PRESLES, J.M. 1981. Plasma viscosity and biochemical parameters in the "fatty" rat. *Atherosclerosis*, 39:125-129.

STONE, M.C. & THORP, J.M. 1985. Plasma fibrinogen - a major coronary risk factor. *J. Royal Coll. Prac.*, 565-569.

STORY, J.A. 1981. The role of dietary fibre in lipid metabolism. (In Paoletti, R. & Kritchevsky, D., eds. *Adv. Lip. Res.* New York: Academic press, p. 229-245.)

STRYER, L. 1981. *Biochemistry*. 2de uitgawe. W.H. Freeman and company, USA. 179 p.

SPRITZ, N. 1979. Review of the evidence of linking alcohol consumption with liver disease and atherosclerotic disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 32:2734-2738.

SUGRUE, D.D., TRAYNER, I., THOMPSON, G.R., VERE, V.J., DIMESON, J., STIRLING, Y. & MEADE, T.W. 1985. Coronary artery disease and haemostatic variables in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Br. Heart J.*, 53:265-268.

SUPERKO, H.R., WOOD, P.D. & HASKELL, W.L. 1985. Coronary heart disease and risk factor modification. Is there a threshold? *Am. J. Med.*, 78:826-838.

## T

TAN, M.H., MACINTOSH, W., WELDON, K.L., KAPOOR, A., CHANDLER, B.M. & HINDMARSH, T.J. 1980. Serum high density lipoprotein cholesterol in patients with abnormal coronary arteries. *Atherosclerosis*, 37(2):187-198.

TASKINEN, M., NIKKILA, E.A., REHUNEN, S. & GORDIN, A. 1980. Effect of acute vigorous exercise on lipoprotein lipase activity of adipose tissue and skeletal muscle in physically active men. *Artery*, 6(6):471-483.

THE NIH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE. 1985. Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *J. Am. Med. Assoc.*, 253:2080-2086.

THE NUTRITION COMMITTEE, AMERICAN HEART ASSOCIATION. 1988. Dietary guidelines for healthy American adults. *Circulation*, 77:721.

TIETZ, N.W. 1976. *Fundamentals of Clinical Chemistry*. 2de uitgawe. London: McGraw-Hill. 1263 p.

TREPSTRA, A.H.M., WEST, C.E., FENNIS, J.T.G.M., SCHOUTEN, J.A. & VAN DER VEEN, E.A. 1984. Hypocholesterolemic effect of dietary soy protein versus casein in rhesus Monkeys (*Macaca mulatta*). *Am. J. Clin. Nutr.*, 39:1-7.

TRUSWELL, A.S. 1978. Diet and plasma lipids - a reappraisal. *Am. J. Clin. Nutr.*, 31:977-989.

TURNER, R. & BALL, K. 1976. The cardiologist's responsibility for preventing coronary heart disease. *Am. Heart. J.*, 91(2):139-147.

## U

ULLRICH, I.H., REID, C.M., & YEATER, R.A. 1987. Increased HDL-cholesterol levels with a weight lifting program. *S.A. Med. J.*, 80(3):328-31.

## V

VANDER, A.J., SHERMAN, J.H. & LUCIANO, D.S. 1980. *Human Physiology of the Mechanism of Body Function*. New York : McGraw-Hill Book Company, 724 p.

VEGA, G.L. & GRUNDY, S.M. 1987. Mechanisms of primary hypercholesterolemia in humans. *Am. Heart J.*, 113(2):493-502.

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 hypercholesterolemic subjects. *Hum. Nutr.:Food Sci. Nutr.*, 41F:55-60.

VENTER, C.S., VORSTER, H.H., KRUGER, M.M., VAN DER NEST, D.G. & WIGHT, A.W. 1989a. Effects of konjac-glucomannan and sodium propionate on plasma fibrinogen and serum and liver lipids of Zucker rats. *J. Nutr.* (in druk).

VENTER, C.S., VORSTER, H.H. & VAN DER NEST, D.G. 1989b. Comparison between physiological effects of konjac-glucomannan and propionate in baboons fed "western" diets. *J. Nutr.* (in druk).

VORSTER, H.H. 1984. Hypocholesterolemic effects of pectin in cholesterol-fed and hypothyroid rats. *Nutr. Rep. Int.*, 29(5):1107-1113.

VORSTER, H.H. 1987. Sommige fisiologiese effekte van dieetvesel met besondere verwysing na die plasmastollingsfaktore. Potchefstroom. 320 p. (Tesis (D.Sc) - PU vir CHO).

VORSTER, H.H., KRUGER, H.S., FRYLINCK, S., BOTHA, B.J., LOMBAARD, W.A. & DE JAGER, J. 1985. Physiological effects of the dietary fibre component konjac-glucomannan in rats and baboons. *J. Plant. Foods.*, 6:263-274.

VORSTER, H.H., SILVIS, N., VENTER, C.S., VAN RYSSSEN, J.J., HUISMAN, H., VAN EEDEN, T.S., WALKER, A.R. 1987. Serum cholesterol, lipoproteins, and plasma coagulation factors in South African blacks on a high-egg but low-fat intake. *Am. J. Clin. Nutr.*, 46(1):52-7.

VORSTER, H.H., VENTER, C.S., SILVIS, N., VAN EEDEN, T.S., HUISMAN, H.W. & WALKER, A.R.P. 1988. Dietary influences on haemostasis may affect risk of coronary heart disease S.A. *J. Sci.*, 84:289-293.

## W

WARDLE, E.N., PIERCY, D.A. & ANDERSON, J. 1973. Some chemical indices of diabetic vascular disease. *Postgrad. Med. J.*, 49:1-9.

WALTON, K.W., HITCHENS, J., MAGNANC, H.N. & KHAN, M. 1974. A study of methods of identification and estimation of LP(a) lipoprotein and of its significance in health, hyperlipidaemia and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 20:323-346.

WALKER, A.R.P. 1984. Limitations to the prediction of coronary heart disease from orthodox risk factors. *S.A. Med. J.*, 66:510.

WEIHMAYR, E.E., PIETSCH, L. & MATHIA, A. 1988. Nutrition and blood rheology. *Clin. Nutr. Rev.*, 892:86-91.

WELTMAN, A., MATTER, S. & STAMFORD, B.A. 1980. Caloric restriction and/or mild exercise: effects on serum lipids and body composition. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33:1002-1009.

WEST, J.B., red. 1985. *Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice*. 11de uitgawe. London: Williams & Wilkins. p. 417-432.

WILHELMSSEN, L., SVARDSUDD, K., KORSAN-BENGTSEN, K., LARSSON, B., WELIN, L. & TIBBLEN, G. 1984. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 311:501-505.

WILLIAMS, P., ROBINSON, D. & BAILEY, A. 1979. High-density lipoprotein and coronary risk factors in normal men. *Lancet*, i:72.

WORLD HEALTH ORGANIZATION EXPERT COMMITTEE. 1981. Prevention of coronary heart disease. *Technical Report Series*. Geneva, p. 5-50.

## Y

YAARI, S., GOLDBOURT, 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*, i:1011.

YOSHIDA, N., OTA, K., MOROI, M. & MATSUDA, M. 1988. An apparently higher molecular weight gamma-chain variant in a new congenital abnormal fibrinogen Tochigi characterized by the replacement of gamma arginine-275 by cysteine. *Blood*, 71(2):480-487.

YU, S., KUDRYK, B. & REDMAN, C. 1986. A scheme for the intracellular assembly of human fibrinogen (In Lane, D.A., Henschen, A. & Jasani, M.K., eds. *Fibrinogen-Fibrin Formation and Fibrinolysis*. Vol. 4. New York: Walter de Gruyter. p. 3-13.)

## Z

ZANNI, E.E., ZANNIS, V.I., BLUM, C.B., HERBERT, P.N. & BRESLOW, J.L. 1987. Effect of egg cholesterol and dietary fats on plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins of normal woman consuming natural diets. *J. Lipid Res.*, 28(5):518-27.

ZEMAN, F.J. 1984. *Clinical Nutrition and Dietetics*. Toronto: Collamore Press. 682 p.

ZUCKER, L.M. & ZUCKER, T.F. 1961. Fatty, a new mutation in the rat. *J. Hered.*, 52:275-278.

ZUTPHEN STUDY. 1985. Body weight and serum cholesterol. *Nutr. Rev.*, 43(2):43-44.