

SOMMIGE FISIOLOGIESE EFFEKTE VAN DIEETVESEL MET BESONDERE
VERWYSING NA DIE PLASMASTOLLINGSFAKTORE

deur

Hester Hendrina Vorster (M. Sc. Fisiologie)

Proefskrif goedgekeur vir die graad
DOCTOR SCIENTIAE (FISIOLOGIE)

aan die

POTCHEFSTROOMSE UNIVERSITEIT VIR CHRISTELIKE
HOËR ONDERWYS

Promotor: Prof. N.T. Malan

Hulppromotor: Prof A. P. Lötter

Potchefstroom

1987

KORREKSIES

- p v, reël 18: reproduceable
- p vii, reël 3: controleable
- p 17, reël 4: Harju, 1985
- p 17, reël 6: Harju & Larimi, 1985
- p 66, reël 14: eikosapentanoësuur
- p 66, reël 15: dokosaheksanoësuur
- p 81, reël 4 en 5: vry-lewende (nie-metaboliese-eenheid) toestande
- p 93, reël 13: Standaardafwyking/Gemiddeld x 100
- p 98, laaste reël: (BI: Kat. no. DIXM 57) pH = 7.6
- p 100, reël 24: herkalsifiseerde
- p 101, reël 10: herkalsifiseer
- p 106, reël 8: ... waarvan hemoglobien α_2 in volwassenes en hemoglobiene F, "Gower" 1
- p 116, reël 3: Die Fe^{++} reageer met bygevoegde
- p 117, reël 12 en 14: Broomkresol-groen
- p 118, reël 19: $(8.2 \times 10^{-4} M)$
- p 128, reël 8: hipertriglisieriedemie
- p 170, tabel 6.9, reël 8:
(HbA1:%) 10.4 1.6 9.2 1.0 9.3 1.4 0.001 0.001 NB
- p 170, tabel 6.9, reël 19:
(HbA1:%) 8.5 3.1 7.5 2.4 7.5 1.9 NB NB NB
- p 269, reël 16: alpolisaggariede
- p 286, voeg by:
Challen, A.D., Branch, W.J. & Cummings, J.H. 1983. The effect of pectin and wheat bran on platelet function and haemostasis in man. Hum. Nutr.:Clin. Nutr., 37C:209-217.
- p 310, voeg by:
Koj, A. 1974. Acute-phase reactants. (In Allison, A.C. red. Structure and function of plasma proteins. Vol 1. London. Plenum Press. 73-131.)
- p 327, voeg by:
Regoeczi, E. 1974. Fibrinogen. (In Allison, A.C. red. Structure and function of plasma proteins. Vol 1. London. Plenum Press. 133-167.)

This thesis is dedicated to dr. Alexander Walker in recognition of his pioneer work which initiated a world wide interest in the physiological effects and possible therapeutic applications of dietary fibre.

ABSTRACT

Research on dietary fibre, the polysaccharides and lignin which are not digested by the endogenous secretions of the human intestinal tract, was originally stimulated by the hypothesis that high fibre diets may protect against degenerative Western diseases. This research resulted in widely accepted recommendations that Westerners at risk should increase their fibre intake. Information on the physiological and biochemical consequences of increased fibre intakes, and the mechanisms of action of the chemically different dietary fibre components however, is still incomplete.

During an investigation of the effect of dietary fibre on lipid metabolism, the author observed that blood from rats on a high fibre diet, had prolonged coagulation times in comparison with rats on a refined, Western type of diet. This observation has led to the hypothesis that diet, and the intake of dietary fibre in particular, may influence blood coagulation through effects on some of the coagulation factors. According to this hypothesis, an increased intake of dietary fibre should lower raised coagulation factors, and habitually deficient intakes should result in hypercoagulability, characterised by increased concentrations or activities of some coagulation factors.

The purpose of the present study was to examine this hypothesis. Other observed physiological effects of high and low fibre diets, and especially of gel-forming fibre concentrates, are also reported.

Information on factors influencing the coagulation system has become extremely relevant and is stressed by the recent evidence of the involvement of raised coagulation factors, not only in venous thrombosis, but also in the atherosclerotic process. The Northwick Park Heart Study has clearly showed that increased plasma fibrinogen and factor VII-coagulant activity predispose to coronary heart disease.

In the first part of the study (chapter 2), a review of the comprehensive literature on dietary fibre showed that several factors may influence dietary fibre's effect on the body. Intake of dietary fibre changes,

through short- and long-term mechanisms, the secretion, digestion, absorption and fermentation functions, as well as the morphologic structure of the gastrointestinal tract. This may lead to changes in blood nutrient dynamics and endocrine responses, which may influence substrate availability and hormone regulation of enzyme activities. The resultant metabolic changes may explain some of the epidemiologically observed associations between dietary fibre and degenerative diseases.

In the review of normal haemostasis the interdependence of the vascular wall reaction, platelet function and coagulation factors, is stressed. The nature and functions of the coagulation factors are discussed in more detail. Where available, information on abnormally raised levels of coagulation factors in some disease states is given. The relationship between abnormal haemostasis, atherosclerosis and coronary heart disease is discussed and proposed mechanisms of fibrinogen's involvement in atherogenesis delineated. The influence of diet on the risk factors of coronary heart disease is discussed briefly and the limited literature on the influence of diet on haemostasis is reviewed. Possible mechanisms through which diet, and dietary fibre in particular, may influence coagulation factors are formulated and motivated from the literature. These mechanisms are based on:

- * A possible inhibitory effect of insulin, either directly on protein synthesis or indirectly through effects on fatty acid metabolism, on the synthesis of fibrinogen and other coagulation factors; it is suggested that a relative insulin deficiency may lead to raised coagulation factor levels, and that an increased intake of dietary fibre may lower coagulation factor levels through an improvement of insulin sensitivity;
- * A possible involvement of the metabolic effects of the short chain fatty acids, which is produced by fermentation of dietary fibre in the large gut and transported to the liver;
- * A possible inhibition of the production or absorption by dietary fibre of vitamin K, which is necessary for the postranslation reaction

in which the functional active γ -carboxyglutamic acid residue of the vitamin K-dependent factors are formed.

In the second part of the study, (chapters 4-9), evidence is presented of a relationship between dietary fibre intake and especially fibrinogen, but also other coagulation factor levels. This evidence was obtained by investigating:

- * The influence of Westernisation of the diet in rural black and Eur-African-Malay subjects.
- * The effect of a high-fibre, high-carbohydrate, low-fat diet (HFHCLF-diet), as well as that of a gel-fibre concentrate, in Caucasian insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects, who served as a model of raised coagulation factors.
- * The effect of a gel-fibre concentrate under controlled conditions of dietary intake in baboons on a Western type of diet.

The methods used to measure nutrient intakes, coagulation factors and other physiological and biochemical parameters, are discussed in chapter 3. Methods used to determine coagulation factors were sensitive and reproducible and could distinguish between normal and hypercoagulable plasmas.

Because of the frequently expressed concern about nutrient availability on high fibre diets, the concentrations of some serum minerals were measured and are reported in several of the studies. The effect of dietary fibre on plasma pyridoxal and pyridoxal-5'-phosphate levels, was determined in three of the studies. Results are reported in chapter 7. Possible short-term mechanisms through which gel-fibre concentrates may influence circulating insulin levels were examined in chapter 9.

The results of the various studies, which are discussed in detail in each separately presented study, and as a whole in chapter 10, *inter alia* showed that:

- * Westernisation of the diet, as characterised by lowered intakes of dietary fibre and increased intakes of fat, sucrose and animal protein, was associated with raised fibrinogen levels in rural blacks and Eur-African-Malays. An interesting observation was the normal to low values of factor VII-coagulant activity and raised plasminogen and antithrombin III levels in the blacks, which may confer a protection against coronary heart disease in these subjects.
- * The HFHCLF-diet doubled blood coagulation times, and decreased raised fibrinogen levels of diabetic subjects. It improved glucose control by reducing both glycated haemoglobin levels and medication requirements. The diet also decreased total proteins in serum and increased serum albumin levels. Beneficial effects on some of the other coagulation factors and high density lipoprotein cholesterol were observed. Changes in total protein and fibrinogen levels showed significant correlations with changes in dietary fibre intake. The diet did not change bleeding times, which may indicate that metabolic changes associated with increased dietary fibre intake, do not influence platelet function. Supplementing this HFHCLF-diet with a gel fibre concentrate, had demonstrable beneficial effects.
- * In addition to beneficial long-term effects on carbohydrate and lipid metabolism of baboons, a gel-fibre concentrate per se lowered fibrinogen and factor X levels.
- * Increased dietary fibre intakes did not jeopardise serum iron, calcium or magnesium values, and had no detrimental effect on plasma or serum pyridoxal or pyridoxal-5'-phosphate levels. A significant correlation between high fibrinogen and low pyridoxal-5'-phosphate levels was observed in some groups. There were indications that in subjects with "low vitamin B₆-status", plasma pyridoxal levels were maintained at the expense of pyridoxal-5'-phosphate levels.
- * Comparing the effects of a gel-fibre concentrate on circulating insulin levels during oral and intravenous glucose tolerance tests in

dogs, gave indications that dietary fibre may influence insulin secretion through more than one mechanism.

The conclusion was reached that diet, one of the controlable environmental factors in the prevention of degenerative Western diseases, may influence the concentration or activities of some of the coagulation factors, and that an increase in dietary fibre intake may lower high fibrinogen and factor IX and X levels. There were strong indications that lowered fibrinogen levels were associated with improved insulin sensitivity. Changes in vitamin K-dependent factors showed that if dietary fibre influence coagulation through effects on vitamin K-availability, it is probably not the only mechanism involved. In agreement with the literature, there were indications that the fat composition of the diet may influence factor VII-coagulant activity.

The research presented in this study has raised several questions regarding the mechanism of action of dietary fibre, dietary influences on haemostasis, and ethnic differences in haemostatic variables implicated in coronary heart disease. These problems are currently under active investigation by the nutrition research group of the Potchefstroom University for Christian Higher Education.

INHOUDSOPGAWE

AFKORTINGS	1
HOOFSTUK 1	4
INLEIDING	4
HOOFSTUK 2	9
LITERATUUROORSIG	9
2.1 DIEETVESEL	9
2.1.1 Algemene inleiding	9
2.1.2 Die fisiologiese effekte van dieetvesel in die spysverteringskanaal	12
Faktore wat die effekte beïnvloed	12
Effekte in die mond	16
Effekte in die maag	16
Effekte in die dunderm	17
Effekte in die dikderm	19
2.1.3 Die metaboliese gevolge van dieetveselinname	22
Veranderinge in die koolhidraatmetabolisme	23
Veranderinge in die lipiedmetabolisme	25
Metaboliese veranderinge as gevolg van KKVS-produksie	27
2.2 NORMALE HEMOSTASE	30
2.2.1 Algemene Inleiding	30
2.2.2 Die meganisme van bloedstolling	31
2.2.3 Die stollingsfaktore	35
Fibrinogeen (faktor I)	35
Protrombien (faktor II)	40
Tromboplastien (faktor III)	41
Kalsiumione (faktor IV)	42
Faktor V (versneller globulien)	42
Faktor VII (prokonvertien)	43
Faktor VIII (antihemofiliefaktor A)	45
Faktor IX (Christmas-faktor)	47

Faktor X (Stuart-Prowerfaktor)	47
Die "kontakstest" van bloedstolling	48
2.2.4 Inhibering van bloedstolling	50
Plasminogeen en fibrinolitiese aktiwiteit	50
Antitrombin III (heparienko-faktor)	53
Proteïen C	54
2.3 ABNORMALE HEMOSTASE, ATEROSKLEROSE, EN KORONÊRE HARTVATSIEKTE	55
2.3.1 Algemene inleiding	55
2.3.2 Bloedplaatjies en aterosklerose	56
2.3.3 Bloedviskositeit en aterosklerose	57
2.3.4 Hiperkoaguleerbaarheid en aterosklerose	58
2.4 DIEET, KORONÊRE HARTVATSIEKTE EN HEMOSTASE	62
2.4.1 Inleiding	62
2.4.2 Dieet en die konvensionele risikofaktore vir KHS	63
2.4.3 Dieet en plaatjiefunksie	65
2.4.4 Dieet en stollingsfaktore	67
2.5 MOONTLIKE MEKANISMES WAARDEUR DIEET STOLLINGSFAKTORE MAG BEÏNVLOED	71
2.5.1 Inleiding	71
2.5.2 Verandering van insulinsensitiwiteit	72
2.5.3 Verhoogde KKVS-produksie	76
2.5.4 Verandering in vitamien K-beskikbaarheid	77
HOOFSTUK 3	80
METODES	80
3.1 VOORBEREIDENDE STUDIES	80
3.1.1 METING VAN GEBRUIKLIKE NUTRIËNTINNAMES	80
OPSOMMING	80
INLEIDING	81
METODES	82
Ontwikkeling van die frekwensievraelys	82
Toetsing van die vraelys	83
Herhaalbaarheid	83
Geldigheid (betroubaarheid)	83
RESULTATE EN BESPREKING	85

GEVOLGTREKKING	87
3.1.2 ONTWIKKELING EN TOETSING VAN DIEETVESELSUPPLEMENTE	88
OPSOMMING	88
INLEIDING	88
METODES	90
Bereiding van tablette	90
RESULTATE, BESPREKING EN GEVOLGTREKKING	91
3.2 EKSPERIMENTELE METODES	92
ALGEMENE INLEIDING	92
3.2.1 Plasmastollingsfaktore	93
Algemeen	93
Plasmamonsters	94
Ontvriesingsprosedure	94
Apparaat	95
Eenhede waarin stollingsfaktore uitgedruk is	97
Reagense	98
Standaard- en kontroleplasmas	99
Protrombientyd (PT)	100
Geaktiveerde parsiële tromboplastientyd	101
Trombientyd (TT)	101
Fibrinogeen (faktor I)	102
Stollingsfaktor II tot XII	103
Antitrombien III	103
Plasminogeen	103
Proteïen C	104
3.2.2 Funksionele hemostasetoetse	105
Bloesityd	105
Stoltyd	106
3.2.3 Hemoglobien : totale en geglukosileerde hemoglobiene .	106
Agtergrond	106
Metodes	109
3.2.4 Glukosetoleransietoetse (GTT)	110
Protokol	110
Bloedglukose	111
Immunoreaktiewe insulien (IRI)	111
3.2.5 Serumlipiede	112

Algemeen	112
Totale cholesterol (TC)	112
Vrye cholesterol (VC)	113
Laedigtheidslipoproteïen-cholesterol (LDL-C)	113
Hoëdigtheidslipoproteïen-cholesterol (HDL-C)	114
Triasielgliserole (TG)	114
3.2.6 Serumminerale	115
Kalsium	115
Magnesium	115
Yster	116
3.2.7 Gamma-glutamieltransferase	116
3.2.8 Serumproteïene	117
Totale proteïen (TP)	117
Albumien	117
3.2.9 Hematokrit	117
3.2.10 Vitamien B6 (piridoksaal-5'-fosfaat en piridoksaal)	118
3.2.11 Statistiese verwerkings	119
 HOOFSTUK 4	 120
DIE INVLOED VAN 'N WESTERSE TIPE DIEET OP PLASMASTOLLINGSFAKTORE VAN SWART PLAASARBEIDERS	 120
OPSOMMING	120
INLEIDING	121
METODES	122
Proefpersone	122
Diëte	123
Eksperimenteel	125
RESULTATE	126
BESPREKING	128
GEVOLGTREKKING	130
 HOOFSTUK 5	 131
DIE INVLOED VAN 'N WESTERSE TIPE DIEET OP SERUMLIPIEDE EN PLASMAFIBRINOGEEN VAN KLEURLINGE	 131
OPSOMMING	131
INLEIDING	132

METODES	133
Proefpersone	133
Diëte	134
Eksperimenteel	135
Statistiese verwerkings	136
RESULTATE	136
Nutriëntinnames	136
Algemene gesondheidstoestand	139
Serumlipiede en -lipoproteïene	141
Korrelasies tussen nutriëntinnames en serumlipiede	142
Hemostatiese veranderlikes	143
BESPREKING	144
GEVOLGTREKKING	147
 HOOFSTUK 6	 148
DIE INVLOED VAN 'N HOËVESEL, HOËKOOLHIDRAAT, LAEVETDIEET OP DIE METABOLIESE BEHEER EN PLASMASTOLLINGSFAKTORE VAN DIABETES MELLITUSPROEFPERSONE	 148
OPSOMMING	148
INLEIDING	150
METODES	152
Proefpersone	152
Klassifisering van proefpersone	154
Studie-ontwerp	155
Kontak met proefpersone	156
Diëte en dieetvoorligting	156
Aanvaarbaarheid en navolging van die dieet	158
Bloedglukosebeheer	159
Liggaamsgewigindeks (LGI) en bloeddruk	160
Serumlipiede	160
Serumproteïene en -minerale	161
Hemostatiese veranderlikes: bloeityd, stoltyd en stollingsfaktore	161
Statistiese verwerking	162
RESULTATE	162
Nutriëntinnames	162

Aanvaarbaarheid van die dieet	167
Betroubaarheid van dieetopnames	169
Verandering in medikasie	170
Verandering in geglukosileerde hemoglobien	171
Verandering in bloeddruk	172
Verandering in serumlipiede	173
Verandering in serumproteïene (TP en albumien)	175
Verandering in serumminerale	177
Verandering in hemostatiese parameters	177
Die invloed van die jelvesel-supplement	193
BESPREKING	198
Nutriëntinnames en aanvaarbaarheid van die dieet	198
Verbeterde glukosebeheer	198
Voordele van verminderde medikasie	201
Verandering in serumlipiede	203
Verandering in serumproteïene (TP en albumien)	207
Verandering in serumminerale	209
Verandering in hemostatiese parameters	210
Voordele van bykomende supplementering met jelvesel	215
GEVOLGTREKKING	216
 HOOFSTUK 7	 218
DIE INVLOED VAN DIEETVESEL OP VITAMIEN B6-STATUS	218
OPSOMMING	218
INLEIDING	219
METODES	221
RESULTATE	222
Vitamien B6-inname	222
PLP- en PL-vlakke	224
Korrelasies	225
BESPREKING	226
GEVOLGTREKKING	228
 HOOFSTUK 8	 229

DIE INVLOED VAN JELVESELSUPPLEMENTERING VAN 'N WESTERSE DIEET OP SERUMLIPIEDE, GLUKOSETOLERANSIE EN HEMOSTATIESE PARAMETERS VAN BOBBEJANE	229
OPSOMMING	229
INLEIDING	230
METODES	230
Studie-ontwerp	230
Bobbjane	231
Diëte	231
Eksperimenteel	232
Statistiese verwerking	233
RESULTATE	233
BESPREKING	239
GEVOLGTREKKING	241
 HOOFSTUK 9	 242
DIE INVLOED VAN PEKTIE, 'N JELVESELKONSENTRAAT, OP DIE INSULIENRESPONS TYDENS ORALE EN INTRAVENEUSE GLUKOSETOLERANSIETOETSE BY GENARKOTISEERDE HONDE	242
OPSOMMING	242
INLEIDING	243
METODES	245
Studie-ontwerp	245
Honde	246
Glukosetoleransietoetse (GTT)	246
Statistiese verwerking	247
RESULTATE	248
BESPREKING	251
GEVOLGTREKKING	253
 HOOFSTUK 10	 254
GESAMENTLIKE BESPREKING, GEVOLGTREKKINGS EN AANBEVELINGS	254
10.1 BESPREKING	254
10.2 GEVOLGTREKKINGS	259
10.3 AANBEVELINGS	261

BEDANKINGS	264
BYLAAG 1	267
BYLAAG 2	271
BYLAAG 3	275
BYLAAG 4	276
BIBLIOGRAFIE	279

AFKORTINGS

ADP	adenosiendifosfaat
aPTT	geaktiveerde parsieë tromboplastientyd
AT III	antitrombien III
ATP	adenosientrifosfaat
BI	Behring Instituut
BM	Boehringer Mannheim
DNA	deoksiribonukleïensuur
dl	desiliter
EKG	elektrokardiogram
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
EPA	eikosapentanoïese suur
g	gram
Gem	gemiddeld
GI-hormone	gastro-intestinale hormone
GIP	gastriese inhibeerpeptied
GT	glukosetoleransie
GTT	glukosetoleransietoets
γ-GT	gamma-glutamieltransferase
Hb	hemoglobien
HbA ₁	geglukosileerde hemoglobiene
Hc	hematokrit
HDL-C	hoëdigtheidslipoproteïen-cholesterol
HMG-KoA	3-hidroksie-3-metielglutariel-koënsiem A
HMGK	hoë-molekulêre-gewig-kininogeen
HMW	hoë-molekulêre-gewig-kininogeen
HVHKLV-dieet	hoëvesel, hoëkoolhidraat, laevetdieet

IDDM	insulienafhanklike diabetes mellitus
IRI	immunoreaktiewe insulien
IV	intraveneus
IE	internasionale eenhede
Kat. no.	Katalogusnommer
kg	kilogram
K-GM	konjak-glukomannan
KHS	koronêre hartvatsiekte
KJ	kilojoule
KKVS	kortkettingvetsure
ℓ	liter
LDL-C	laedigtheidslipoproteïen-cholesterol
LGI	liggaamsgewigindeks
mg	milligram
MI	miokardiale infarksie
MJ	megajoule
min	minute
mℓ	milliliter
MM	molekulêre massa
mm Hg	millimeter kwik
mmol/ℓ	millimole per liter
NAD(P)H	dihidronikotienamied-adeniendinukleotiedfosfaat
ng	nanogram
NIDDM	nie-insulienafhanklike diabetes mellitus
nm	nanometer
nM	nanomole
NNIVS	Nasionale Navorsingsinstituut vir Voedingsiektes
PG	prostaglandien
PGI ₂	prostasiklien
PL	piridoksaal
PLP	piridoksaalfosfaat

Pk	prekallikreïen
PT	protrombientyd
P/V-verhouding	poli-onversadigde-, versadigde vetsuurverhouding
rpm	rotasies per minuut
s	sekonde
Sa	standaardafwyking
t	tyd
TC	totale cholesterol
TG	triasielgliserole/triglisieriede
TP	totale proteïen
TT	trombientyd
TXA ₂	tromboksaan
µg	mikrogram
µE	mikro-eenhede
VC	vrye cholesterol
VLDL-C	baie-laedigheidslipoproteïen-cholesterol
VVS	vrye vetsure

HOOFSTUK 1

INLEIDING

Die hipotese dat 'n verhoogde inname van dieetvesel moontlik teen die ontwikkeling van die nie-infektiewe degeneratiewe Westerse siektes mag beskerm (Trowell & Burkitt, 1981), het wêreldwye navorsing oor die verband tussen dieetveselinname en gesondheid gestimuleer. Hierdie navorsing het die afgelope paar jaar veral gekonsentreer op die chemiese samestelling en analisemetodes van die groot verskeidenheid verbindings wat op grond van onverteerbaarheid in die menslike dunderm as dieetvesel geklassifiseer word, asook op die fisiologiese en biochemiese gevolge van 'n verhoogde of verlaagde dieetveselinname, en die gebruik van hoëveseldiëte of dieetveselisolat in die behandeling van onder andere hipercholesterolemie, diabetes mellitus, konstipasie en konstipasieverwante siektes. Die resultate van hierdie navorsing het reeds daartoe gelei dat verskeie gesaghebbende organisasies aanbeveel dat persone wat tipiese Westerse diëte volg, en persone wat aan Westerse siektes ly, hulle dieetveselinname behoort te verhoog (Committee of the American Diabetes Association on Food and Nutrition, 1979; Food and Nutrition Board, 1980; National Advisory Committee on Nutrition Education, 1983).

Tydens 'n studie oor die invloed van dieetvesel op die lipiedmetabolisme van rotte is die waarneming deur die outeur gemaak dat rotte wat hoëveseldiëte gevoer is, se bloed langer geneem het om te stol as kontrolerotte wat 'n verfynde, Westerse tipe dieet gevoer is. Dit het die vraag laat ontstaan of dieet, en dieetvesel in besonder, een van die bepalende faktore van die konsentrasie of aktiwiteit van die stollingsfaktore van bloed is.

Na 'n bestudering van die toepaslike literatuur, en gesprekke met onder andere dr. Alexander Walker van die Suid-Afrikaanse Mediese Navorsingsraad, dr. Denis Burkitt, een van die baanbrekers van

dieetveselnavorsing, dr. Michael Burr, 'n epidemioloog van die Britse Mediese Navorsingsraad in Cardiff, dr. Jim Mann, 'n diabetoloog van die Universiteit van Oxford en dr. John Cummings, hoof van die Dunn Clinical Nutrition Centre in Cambridge, is die hipotese dat dieetvesel die konsentrasie en/of aktiwiteite van sommige stollingsfaktore in bloed, en gevolglik ook die stolyd van bloed mag beïnvloed, geformuleer.

Volgens hierdie hipotese sal die veranderinge wat dieetvesel in die funksie van die spysverteringskanaal tydens die inname en vertering van voedsel en absorpsie van nutriënte veroorsaak, lei tot sekere metaboliese veranderinge in die res van die liggaam, maar veral in die lewer, wat die sintese of sekresie van sommige van die stollingsfaktore mag beïnvloed. 'n Verlaagde dieetveselinname sal dan met 'n verhoogde konsentrasie of aktiwiteit van die stollingsfaktore en dus ook met verkorte stolye van bloed geassosieer word. 'n Verhoogde inname van dieetvesel behoort dan stolye van bloed te verleng en die konsentrasie of aktiwiteit van sommige stollingsfaktore te verlaag.

Die aktualiteit van navorsing oor die faktore wat die konsentrasie en aktiwiteit van die stollingsfaktore beïnvloed, blyk uit die resente belangstelling in die trombotiese komponent in die ontwikkeling van aterosklerose, koronêre hartvatsiekte en miokardiale infarksie (Ulutin, 1986). Die Northwick Park Heart Study, 'n prospektiewe epidemiologiese studie in Groot-Brittanje, het getoon dat verhoogde fibrinogeenkonsentrasies en faktor VII-koagulantaktiwiteit, beter voorspellers van 'n toekomstige miokardiale insident as selfs verhoogde bloedcholesterolkonsentrasies was (Meade et al., 1986). Omdat dieet een van die beheerbare omgewingsfaktore is wat tot die ontwikkeling van aterosklerose by geneties-vatbare individue bydra, is dit belangrik om die invloed van dieet op die konsentrasie en aktiwiteit van die stollingsfaktore te ondersoek.

In die literatuuroorsig van die onderhawige studie (hoofstuk 2), word die huidige kennis oor dieetvesel saamgevat. Na definiëring en 'n kort bespreking oor die ontstaan van die dieetveselhipotese, word die faktore wat dieetvesel se effekte in die liggaam gaan beïnvloed, uiteengesit. Die

fisiologiese effekte van 'n verhoogde dieetveselinname in die verskillende dele van die spysverteringskanaal, word daarna opgesom. Hierdie effekte lei tot 'n veranderde nutriëntdinamika in die bloed, en 'n veranderde endokriene respons na voedselinname, wat as gevolg van 'n veranderde substraatbeskikbaarheid en beheer oor ensiemfunksie, tot 'n veranderde metabolisme gaan lei. Die veranderde metabolisme verklaar moontlik die verwantskap tussen dieetveselinname en verskeie Westerse siektes.

Daarna word normale hemostase, en veral die funksie van die verskillende stollingsfaktore en inhibeerders van stolling, uiteengesit. Die verband tussen abnormale hemostase en aterosklerose en koronêre hartvatsiekte (KHS) word verduidelik en die meganismes waardeur hiperkoaguleerbaarheid tot die genese van aterosklerose mag bydra, uit die literatuur gemotiveer.

Huidige dieetaanbevelings om die risiko vir KHS te verlaag word bespreek, en die invloed van dieet op plaatjiefunksie en die konsentrasie en aktiwiteit van stollingsfaktore, uiteengesit. Meganismes waardeur die dieet, en dieetvesel in besonder, die stollingsfaktore mag beïnvloed word daarna geformuleer en uit die literatuur gemotiveer.

Die hipotese dat dieet, en dieetvesel in besonder, bloedstolling as gevolg van 'n effek op die stollingsfaktore beïnvloed, is in die eksperimentele gedeelte van die onderhawige studie ondersoek. Om die hipotese eksperimenteel te toets, is antwoorde op die volgende vrae gesoek:

Die eerste vraag was of 'n verwestering van die dieet, wat onder andere gekenmerk word deur verlaagde dieetvesel- en verhoogde vet-, dierlike proteïen- en suikrose-inname, 'n verhoogde konsentrasie of aktiwiteit van stollingsfaktore by gesonde proefpersone tot gevolg het. Hierdie vraag is ondersoek deur die hemostatiese parameters van 'n groep swart mans wat 'n Westerse tipe dieet gevolg het, met dié van 'n kontrolegroep, wat 'n meer tradisionele tipe dieet gevolg het, te vergelyk (hoofstuk 4). Die invloed van dieet, en veral van 'n verlaagde dieetvesel- en verhoogde cholesterol- en suikrose-inname, op verskeie fisiologiese en biochemiese parameters van 'n groep kleurlinge, is ook ondersoek (hoofstuk 5).

Die tweede vraag was of 'n verhoogde dieetveselinname abnormale verhoogde stollingsfaktore van proefpersone sal verlaag en verkorte stolttye van bloed sal verleng. Om hierdie vraag te beantwoord, is die invloed van 'n hoëveseldieet op hemostatiese veranderlikes van blanke diabetes mellitusproefpersone met verhoogde stollingsfaktore ondersoek (hoofstuk 6).

Die derde vraag was of veranderinge in stollingsfaktore tydens die volg van hoëveseldiëte, wel aan 'n effek van dieetvesel as sodanig toegeskryf kan word. Hierdie vraag is beantwoord deur bobbejane onder gekontroleerde toestande op 'n Westerse tipe dieet te plaas. 'n Eksperimentele groep bobbejane se Westerse dieet is met 'n dieetveselisolaat gesupplementeer en hemostatiese veranderlikes van die eksperimentele bobbejane en kontrolebobbejane is vergelyk (hoofstuk 8).

Om die hipotese by proefpersone te toets, was dit nodig om die gebruiklike nutriëntinnames van proefpersone van die verskillende Suid-Afrikaanse bevolkingsgroepe, onder vry-lewende toestande, so noukeurig moontlik te meet. 'n Voedselrekwensievraelys wat na kodering met 'n rekenaar verwerk kon word, is spesiaal vir hierdie doel ontwikkel en getoets (hoofstuk 3.1).

Ander fisiologiese effekte van dieetvesel, veral effekte op die koolhidraat- en lipiedmetabolisme, soos waargeneem kon word uit veranderinge in glukosetoleransie, sirkulerende insulienkonsentrasies en serumlipiede, is ook tydens die verskillende projekte bestudeer. Omdat daar kommer bestaan oor die biobeskikbaarheid van ander nutriënte tydens hoëveseldiëte, is die konsentrasies van sommige serumminerale en vitamien B₆ ook tydens die projekte gemeet. Die vitamien B₆-waardes word in hoofstuk 7 gerapporteer.

Die meganismes waardeur dieetvesel insulienvlakke in serum beïnvloed, is tydens orale en intraveneuse glukosetoleransietoetse by genarkotiseerde honde ondersoek (hoofstuk 9).

Die resultate van die onderskeie studies (hoofstuk 4 tot 9) het getoon dat dieetvesel waarskynlik die konsentrasie en aktiwiteit van verskeie stollingsfaktore beïnvloed. Sommige van die studies het ook aanduidings van moontlike meganismes waardeur hierdie effekte tot stand kon kom, gegee. Die toetsing van die aanvanklike hipotese dat dieetvesel bloedstolling beïnvloed, het dus nuwe hipoteses oor moontlike meganismes gegenereer. Hierdie moontlike meganismes word aan die einde van die literatuuroorsig oor dieetvesel en hemostase geformuleer (hoofstuk 2), en ook in die gesamentlike bespreking (hoofstuk 10) geëvalueer.

Buiten die aanduidings van moontlike meganismes waardeur dieetvesel stolling mag beïnvloed, het die studie ook ander vrae na vore laat kom. Verskeie projekte om antwoorde op hierdie vrae te probeer verkry, is reeds aan die gang, en word aan die einde van die gesamentlike bespreking en gevolgtrekking (hoofstuk 10) genoem.

HOOFSTUK 2

LITERATUUROORSIG

2.1 DIEETVESEL

2.1.1 ALGEMENE INLEIDING

Die term dieetvesel (dietary fibre), wat volgens Trowell (1985) eers in 1982 as 'n onderwerp-kategorie in Index Medicus opgeneem is, is moeilik definieerbaar, omdat dit 'n groot groep verbindings met verskillende chemiese en fisiese eienskappe en diverse fisiologiese effekte na inname insluit. Die mees algemeen-aanvaarde definisie is dat dit die som van die plantpolisaggariëde en lignien is wat nie deur die endogene sekresies van die menslike spysverteringskanaal afgebreek word nie (Trowell, 1985). Omdat lignien, 'n komplekse polimeer van fenielpropan (Jacqmain, 1984; Southgate & Englyst, 1985), slegs in klein hoeveelhede in eetbare voedsel voorkom, word daar ook na dieetvesel as plantselwandpolisaggariëde of nie-stysel-polisaggariëde (NSP) verwys. Die NSP word verder onderverdeel in sellulose en nie-sellulose-polisaggariëde (Cummings & Branch, 1986). Southgate & Englyst (1985), verdeel die nie-sellulose-polisaggariëde in die pektiese stowwe, wat ryk aan uroonsuur is, en die hemisellulose stowwe, wat verder op grond van die monosaggariëde wat die ruggraat van die molekule vorm, onderverdeel word. Die NSP kom egter nie net in die plantselwand voor nie, en nog 'n klas polisaggariëde, die nie-strukturele NSP of gomme en slyme, word onderskei (Jacqmain, 1984; Southgate & Englyst, 1985). Veselgeassosieerde substansie van plantselwande soos fenolsure, tanniene, kutiene, suberiene, fitate en onverteerbare selwandproteïene (Jacqmain,

1984) word nie in die definisie van dieetvesel ingesluit nie. 'n Moderne indeling van dieetvesel, met die klassieke benamings, polisaggarietsoorte en eienskappe van die verskillende komponente, word in bylaag 1 uiteengesit.

Dieetvesel of "growwe" voedsel se lakserende eienskappe is al in die vierde eeu voor Christus deur Hippokrates gedokumenteer (Burkitt, 1984). Die ontwikkeling van die moderne belangstelling in dieetvesel word in besonderhede deur Burkitt (1984), Trowell & Burkitt (1981) en Trowell et al. (1985), bespreek. Dit het begin met die waarnemings van geneeshere in Afrika en Indië, drr. Trowell, Burkitt en McCarrison, dat nie-infektiewe degeneratiewe siektes, wat eers siektes van die beskawing, en later Westerse siektes genoem is, min voorkom onder bevolkingsgroepe wat 'n primitiewe tipe lewensbestaan voer. Dr. Alexander Walker in Suid-Afrika was een van die eerste persone wat die voorkoms van hierdie siektes aan die eetpatrone, en spesifiek aan die dieetveselinname van die bevolkingsgroepe toegeskryf het (Walker, 1947; Walker, 1974). Nadat Trowell en Burkitt kennis gemaak het met Walker, en ook met die publikasies van Cleave (1956) en Cleave & Campbell (1966), wat degeneratiewe siektes aan verfynde voedsel, en veral 'n hoë suikrose-inname gekoppel het, het hulle die bekende dieetveselhipotese geformuleer (Burkitt et al., 1974; Trowell, 1978; Trowell & Burkitt, 1981). Hierdie hipotese, breed gestel, kom daarop neer dat die menslike liggaam nie vinnig genoeg kon aanpas by die skielike veranderde "voedselomgewing", wat hoofsaaklik as gevolg van die industriële revolusie ontstaan het nie, en dat 'n gebrekkige inname van dieetvesel aanleiding tot die ontwikkeling van die degeneratiewe Westerse siektes gee. Trowell (1985) noem die groeiende belangstelling in dieetvesel se rol in die voorkoming van siektes 'n paradigma. Hy definieer 'n paradigma volgens Kuhn (1970) as 'n konsep wat wetenskaplikes noop om 'n gedeelte van die natuur in besonderhede en diepte te ondersoek, wat sonder hierdie paradigma ondenkbaar sou wees.

Die dieetveselhipotese het dan ook wêreldwye epidemiologiese, kliniese, in vivo- en in vitro-eksperimentele navorsing oor die verband tussen voeding en degeneratiewe siektes, en die fisiologiese effekte en meganisme

van werking van dieetvesel gestimuleer. Taylor (1985) noem dat voedingsnavorsing en navorsing oor gastro-intestinale fisiologie en patologie, wat as twee aparte dissiplines ontwikkel het, deur die afgelope 20 jaar deur navorsing op dieetveseleffekte bymekaar gebring is. Bestudering van dieetvesel se fisiologiese effekte het byvoorbeeld basiese navorsing oor die funksie van die dikderm gestimuleer, en daartoe bygedra dat kennis van hierdie orgaan se bydrae tot vertering en absorpsie die afgelope paar jaar aansienlik uitgebrei het (Cummings & Branch, 1986).

Die gevolg van die intensiewe navorsing op dieetvesel is dat daar tans 'n besondere groot korpus literatuur oor dieetvesel beskikbaar is. Artikels verskyn gereeld in voedings-, fisiologie-, biochemie- en mediese joernale, en internasionale kongresse en konferensies oor dieetvesel se rol in voeding en gesondheid word jaarliks gehou. Dit is te betwyfel of die oorspronklike hipotese dat 'n hoë-dieetveselinname beskermend teen Westerse siektes optree, ooit bevredigend bewys sal kan word. Een van die grootste probleme is dat hierdie siektes, byvoorbeeld koronêre hartvatsiekte, nie-insulienafhanklike diabetes mellitus en kolonkanker, almal multifaktoriale siektes is, en dat dieet maar een van die omgewingsfaktore is wat die ontwikkeling van dié siektes beïnvloed. 'n Ander probleem is dat daar ten spyte van baie navorsing met verskillende metodes (Deweghe, 1984; Englyst & Cummings, 1986) nog gebrekkige inligting oor die dieetveselinhoud van voedsels bestaan, en dat daar nog nie bevredigende metodes ontwikkel is wat bevolkingsgroepe se dieetvesel- en nutriëntinnames akkuraat kan meet nie. In kliniese studies is resultate dikwels moeilik interpreteerbaar, omdat 'n verandering in die dieetveselinname van proefpersone dikwels ook ander veranderinge in die dieet veroorsaak. Dit is ook moontlik dat sommige van die gedokumenteerde voordelige effekte van hoëveseldiëte, aan veselgeassosieerde bestanddele en/of nutriënte toegeskryf kan word.

Nieteenstaande al hierdie probleme het kennis oor die fisiologiese effekte van dieetveselinname die afgelope paar jaar geweldig uitgebrei. In die res van hierdie literatuuroorsig oor dieetvesel, sal die bekende fisiologiese effekte van dieetvesel binne die spysverteringskanaal, en die

metaboliese gevolge van hierdie effekte, uiteengesit word. Daar sal slegs kortliks verwys word na die moontlike rol van dieetvesel in die voorkoming of behandeling van verskeie Westerse siektes, omdat hierdie onderwerp volledig in resente publikasies behandel word (Leeds, 1985; Trowell et al., 1985; Vahouny & Kritchevsky, 1986; Williams, 1984).

Die uitgangspunt van die onderstaande bespreking is dat die reaksie van die spysverteringskanaal, naamlik die prosesse van beweging, eksokriene en endokriene sekresie, vertering, absorpsie, en humorale en neurale beheer, verskil tydens die inname van maaltye met en sonder dieetvesel. Die gevolg van hierdie veranderde reaksie tydens die inname van veselryke maaltye is dat die nutriëntdinamika in die bloed gaan verander. Nutriëntdinamika word gedefinieer as die tempo waarteen nutriëntkonsentrasies in die bloed verander. Die veranderde nutriëntdinamika sal die substraatbeskikbaarheid vir metaboliese reaksies, asook die sekresie en konsentrasie van hormone wat die metabolisme van die nutriënte beheer, beïnvloed. Die gevolglike veranderde metabolisme mag vir die waargenome voordelige effekte van dieetvesel ten opsigte van verskeie Westerse siektes verantwoordelik wees.

2.1.2 DIE FISIOLOGIESE EFFEKTE VAN DIEETVESEL IN DIE SPYSVERTERINGSKANAAL

Faktore wat die effekte beïnvloed

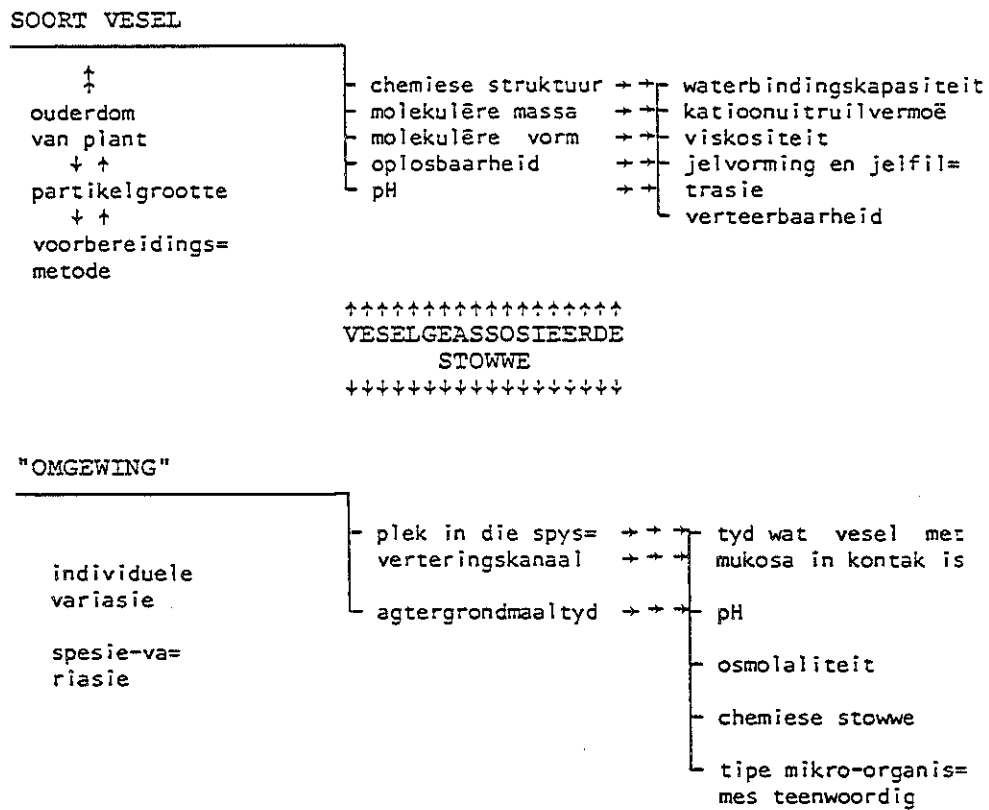
Die veranderinge wat dieetveselinname aan die funksie van die spysverteringskanaal gaan veroorsaak, word deur verskeie faktore, wat in figuur 2.1.1 opgesom word, beïnvloed. Die belangrikste is die soort vesel, omdat die samestelling en fisiese eienskappe, soos waterbindingsvermoë, oplosbaarheid, kationuitruilbaarheid, organiese adsorpsie en jelfiltrasie die fisiologiese effekte van 'n dieetveselkomponent

sal bepaal (Eastwood & Brydon, 1985; Southgate, 1986). Die effekte van die oplosbare, jelvormende dieetveselkomponente verskil byvoorbeeld van dié van die onoplosbare komponente (Kies, 1985). Die chemiese samestelling van 'n spesifieke soort vesel, soos byvoorbeeld die molekulêre massa en metoksielinhoud van pektien, beïnvloed ook die effekte daarvan (Judd & Truswell, 1985). Die teenwoordigheid van veselgeassosieerde substansie, soos swak verteerbare proteïene of tripsieninhibeerders, mag ook dieetvesel se effekte beïnvloed en selfs versterk (Schneeman, 1985; Thorne et al., 1983). Die bron van die vesel, en veral die ouderdom van die plant waarvan die vesel afkomstig is (Eastwood & Brydon, 1985), die hoeveelheid vesel ingeneem (Flourie, 1985), die partikelgrootte (Mangeau & Brassard, 1985), die voorbereidingsmetode en die tyd wat die vesel in die spysverteringskanaal teenwoordig is (Eastwood & Brydon, 1985), sal ook die fisiologiese effekte daarvan beïnvloed.

Die effek van vesel sal verder bepaal word deur die samestelling van die maaltyd waarmee die vesel ingeneem word. Morgan et al. (1985) het byvoorbeeld aangetoon dat die invloed van vesel op die sekresie van die gastro-intestinale hormone verskil tydens koolhidraat-, proteïen- of vetmaaltye. Selfs die soort en relatiewe verhouding van koolhidrate in 'n maaltyd kan die fisiologiese effekte van vesel beïnvloed, soos deur Urbandwicz et al. (1985) met verskillende verhoudings suiker en stysel saam met pektien aangetoon is. Hierdie variasie in effekte word waarskynlik deur verskille in die chemiese samestelling, volume, pH en osmolaliteit van die inhoud van die spysverteringskanaal veroorsaak.

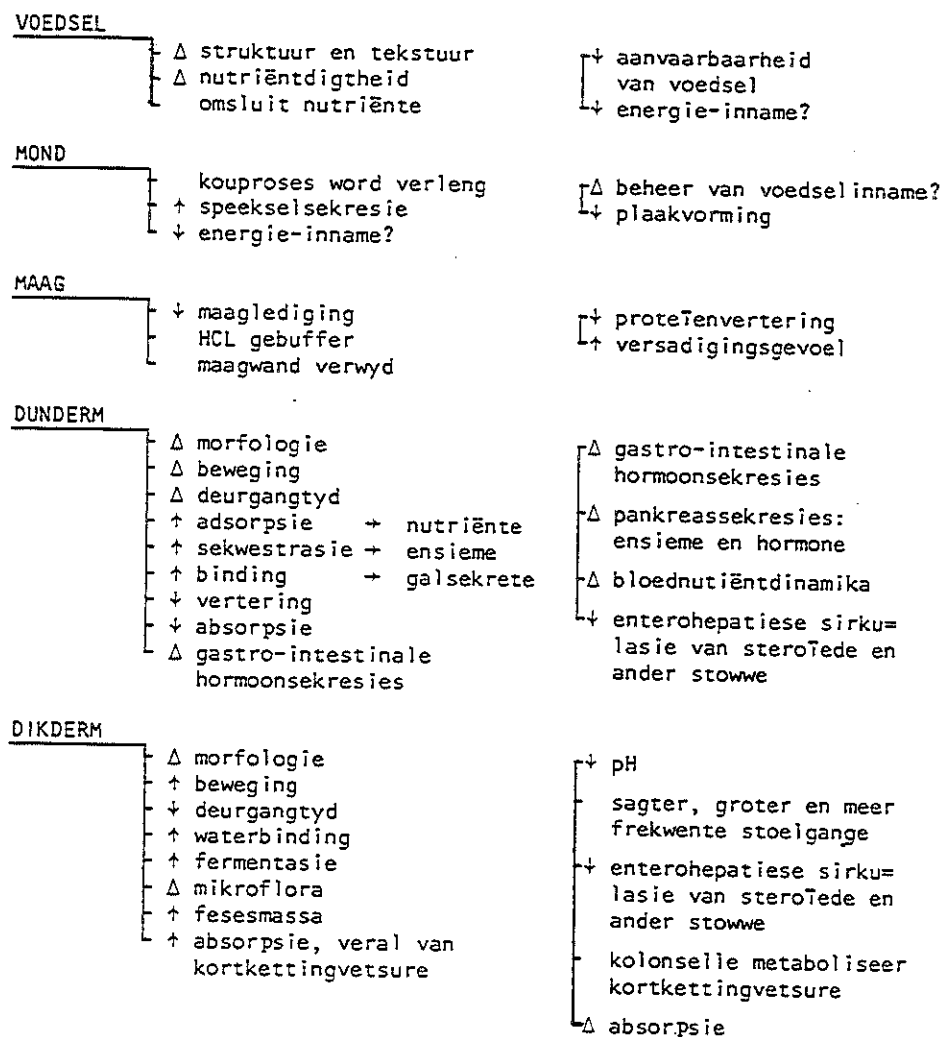
Die verskillende dieetveselkomponente het ook nie dieselfde effek in die verskillende dele van die spysverteringskanaal nie. So byvoorbeeld sal die jelvormende komponente as gevolg van viskositeitseienskappe, maaglediging en beweging van chym deur die dunderm vertraag, maar nie beweging in die dikderm of die massa van die feses aansienlik beïnvloed nie, omdat dit hier vinnig deur die mikroflora afgebreek word. Die onoplosbare komponente daarenteen, beïnvloed nie beweging in die dunderm nie, maar versnel die deurgang deur die dikderm en vermeerder fesesmassa (Read, 1986).

FIGUUR 2.1.1. SKEMA VAN FAKTORE WAT DIEETVESEL SE FISILOGIESE EFFEKTE MAG BEINVLOED



Dit is verder moontlik dat daar 'n individuele variasie in die reaksie op dieetveselinname mag voorkom, omdat faktore soos spyverteringskanaalbeweeglikheid en -sekresies, asook die mikroflorapopulasie in die dikderm, by individue verskil. Die fisiologiese effekte van dieetvesel in die verskillende dele van die spysverteringskanaal word in figuur 2.1.2 opgesom en sal vervolgens kortliks bespreek word.

FIGUUR 2.1.2 SKEMA VAN DIEETVESEL SE FISIOLOGIESE EFFEKTE
IN DIE VERSKILLENDEN DELE VAN DIE SPYSVERTERINGSKANAAL



Δ verander of veranderde
↑ verhoog of verhoogde
↓ verlaag of verlaagde

Effekte in die mond

Die teenwoordigheid van dieetvesel in voedsel verander die struktuur en tekstuur van voedsel (Heaton, 1983; Southgate, 1986). Dit "verdun" voedsel, verlaag die energiedigtheid daarvan en beperk die beskikbaarheid van nutriënte vir vertering. Behalwe dat dit die aanvaarbaarheid van voedsel vir die mens beïnvloed, veroorsaak vesel dat voedsel langer gekou moet word en dat meer speeksel gesekreter moet word voordat dit ingesluk kan word. Dit mag meebring dat minder energie ingeneem word, wat aan dieetvesel 'n potensiële rol in verslanking gee (Vahouny, 1986). Die langer teenwoordigheid van voedsel met dieetvesel in die mond, mag ook die beheermeganisme van voedselinname beïnvloed (Blundell, 1986; Heaton, 1983). Die verhoogde speekselsekresie tydens hoëveselmaaltye mag plaakvorming en eventueel tandbederf en tandvleissiektes help voorkom (Heaton, 1983).

Effekte in die maag

Die jelvormende dieetveselkomponente vertraag maaglediging (Eastwood & Brydon, 1985; Flourie et al., 1985). Hierdie effek word deur die hoeveelheid en viskositeitseienskappe van die vesel bepaal (Russel & Bass, 1985). Daar is egter onduidelikheid oor die meganisme. Dit is by honde aangetoon dat die vertraagde maaglediging wat met viskose maaltye verkry is, nie antrale of duodenale beweeglikheid verander het nie (Russel & Bass, 1985). Read (1986) stel voor dat maaglediging refleksief deur die "ileale rem" deur hoëveselmaaltye geïnhibeer word. Hy meen dat die inname van viskose jelvesels, beweeglikheid, vertering en absorpsie in die dunderm in so 'n mate vertraag dat ongeabsorbeerde nutriënte in die ileum beland, wat dan die "ileale rem" sneller. Hierdie meganisme mag vertraagde maaglediging tydens die inname van 'n gemengde, viskose maaltyd verklaar. Dit is te bevraagteken of dit byvoorbeeld die meganisme is waardeur maaglediging tydens 'n

glukosetoleransietoets deur jelvesel vertraag word, omdat maaglediging waarskynlik vertraag word voordat glukose in die ileum kan beland.

Ander effekte van sommige dieetveselkomponente, soos guargom in die maag, is dat dit 'n bufferkapasiteit teen soutsuur het (Harja, 1985; Morgan et al., 1985), wat moontlik die voordelige effek van guargom op ongekompliseerde duodenale ulkuse van sommige proefpersone (Harja & Larmi, 1985) mag verklaar. 'n Verhoging in die pH van die maaginhoud mag die werking van peptidase inhibeer, en dit mag proteïenafbraak vertraag. Verder meen Heaton (1983) dat dieetvesel se verdunningseffek van die maaginhoud, en 'n verwydingseffek wat dit op die maagwand kan hê, tot 'n vroeër gevoel van versadiging mag lei.

Effekte in die dunderm

Die effekte van dieetvesel in die dunderm is waarskynlik vir die meeste van die metabolisme gevolge van 'n hoëveselinname verantwoordelik. Hier moet daar tussen kort- en langtermyneffekte onderskei word. Die korttermyneffekte is akute effekte, byvoorbeeld die onmiddellike gevolge wanneer 'n jelveselisolaat saam met 'n koolhidraatmaaltyd ingeneem word (Jenkins et al., 1978). Die langtermyn of chroniese effekte ontstaan na 'n gereelde verhoogde dieetveselinname, en reflekteer waarskynlik metabolisme aanpassings sowel as veranderinge in die struktuur en funksie van die dunderm.

'n Verhoogde dieetveselinname mag morfologiese veranderinge in die dunderm veroorsaak (Vahouny & Cassidy, 1986). Eastwood & Brydon (1985) skryf die waargenome morfologiese verskille in die jejenummukosa van sommige primitiewe bevolkingsgroepe in vergelyking met Westerse bevolkingsgroepe gedeeltelik aan verskille in dieetveselinname toe. Soortgelyke verskille in villistruktuur kom tussen vegetariërs en omnivore voor (Owen & Brandborg, 1977). Studies met rotte het getoon dat sommige dieetveselkomponente epiteelomset en sekretoriese aktiwiteit

(Vahouny et al., 1985) en die lengte en gewig (Judd & Truswell, 1985) van die dunderm verhoog. Morfologiese veranderinge mag die absorptiewe funksie van die dunderm beïnvloed (Vahouny & Cassidy, 1986) en bydra tot die lantermyngevolge van 'n verhoogde dieetveselinname.

Dieetvesel het 'n akute inhiberende effek op die prosesse van vertering en absorpsie in die dunderm, wat veroorsaak word deur verskeie meganismes wat deur die fisiese eienskappe van die vesel of veselmengsel bepaal word. Hierdie meganismes sluit in adsorpsie, binding en sekwestrasie van verskeie nutriënte, galsure en verteringsensieme deur dieetveselmatrikse, wat met 'n jelfiltrasie- of chromatografiese sisteem vergelyk kan word. Die gevolg is dat die absorpsie van glukose deur jelvormende veselkomponente vertraag word (Jenkins, 1981), en dat daar met miselvorming, vertering en absorpsie van lipiede (Eastwood & Brydon, 1985), asook met die enterohepatiese sirkulasie van galsure (Story, 1981; Story, 1986), en moontlik ook estrogene (Hughes, 1986), ingemeng word. Vertering mag verder geïnhibeer word deur veselgeassosieerde substansie, soos 'n moontlike proteïeninhibeerder van lipase wat in koringsemels deur Lairon et al. (1985) aangetoon is. 'n Verdikking van die fisiologiese "onversteurde" laag van die dunderminhoud deur dieetvesel (Southgate, 1986) mag ook tot die vertraagde absorpsie van nutriënte lei.

As gevolg van dieetvesel se waterbindingsvermoë en viskositeitseienskappe, vergroot dit die volume in die dunderm, vertraag beweging van chym deur die dunderm en veroorsaak eventueel dat minder absorpsie in die eerste gedeelte van die dunderm, en meer in die laaste gedeeltes plaasvind (Jenkins, 1981). Dieetvesel verander dus die tempo en patroon van absorpsie uit die dunderm.

Die inname van dieetvesel saam met 'n maaltyd, beïnvloed die sekresie van sommige van die gastro-intestinale hormone (Flourie et al., 1985; Morgan et al., 1979; Morgan et al., 1985). Hierdie outeurs het aangetoon dat die sekresie van gastriese inhibeerpeptied (GIP) tydens dieetveselinname afneem, terwyl Hagander et al. (1986) aangetoon het dat somatostatiensekresie deur veselryke maaltye gestimuleer word. Die

presiese meganismes waardeur spesifieke dieetveselkomponente die sekresie van spesifieke gastro-intestinale hormone beïnvloed, is egter nog onduidelik. Die invloed van dieetvesel op hierdie hormone, wat tot 'n groot mate die funksie van die spysverteringskanaal self, en dié van die endokriene pankreas beïnvloed (Brown & Otte, 1979), mag 'n belangrike meganisme wees waardeur dieetvesel uiteindelik sellulêre metabolisme beïnvloed.

Effekte in die dikderm

Die invloed van dieetvesel op die gebeure in die sekum en kolon sal, soos in die res van die spysverteringskanaal, deur die tipe vesel se spesifieke chemiese en fisiese eienskappe bepaal word (Southgate, 1986). Die teenwoordigheid van ander stowwe, soos onverteerde of gedeeltelik verteerde voedselsubstante en endogene sekrete en selreste, die vermoë van vesel om substrate te sekwestreer, die mikroflorapopulasie en die effek van vesel op die ensiemfunksies en groei van die mikroflora (Cummings & Branch, 1986; Hill, 1984), sal die effek van vesel in die dikderm beïnvloed. Dit blyk dat dié faktore wat die fermenteerbaarheid van dieetvesel beïnvloed (Cummings, 1984a) die effekte daarvan tot 'n groot mate bepaal.

Figuur 2.1.2 som die verskillende effekte, wat volledig in resente oorsigte uiteengesit word, op (Cummings & Branch, 1986; Eastwood & Brydon, 1985; Roth & Leitzman, 1985). Dieetvesel verander die morfologiese struktuur van die dikderm. Eastwood & Brydon (1985) meen dat waargenome hipertrofie van spierselle in die dikderm tydens verhoogde dieetveselinname, toegeskryf kan word aan die feit dat die dikderm "harder moet werk" om 'n groter inhoud te beweeg, terwyl die hiperplasie wat in die mukosa mag voorkom, moontlik as gevolg van die binding van galsoute, en 'n effek van galsoute op die mukosa mag ontstaan. Dieetvesel verhoog die uitskeiding van galsoute, en verander ook die spektrum van die galsoute wat uitgeskei word (Story, 1986). Die binding

van medikamente en gifstowwe deur dieetvesel, mag die enterohepatiese sirkulasie van hierdie stowwe, saam met dié van galsoute, inhibeer (Eastwood & Brydon, 1985).

Die waterbindingseienskap van dieetvesel en die effek wat dieetvesel op die vermeerdering van mikro-organismes het (Cummings, 1985a; Southgate, 1986) verlaag die digtheid en vergroot die volume en massa van die inhoud van die dikderm, wat in 'n vinniger deurgangsnelheid, sagter en groter massa feses resulteer (Mongeau & Brassard, 1985).

Een van die gevolge van dieetveselinname wat die afgelope paar jaar besondere belangstelling uitgelok het, is die vorming van kortkettingvetsure (KKVS) in die dikderm wanneer vesel deur die mikroflora gefermenteer word. Die navorsing wat veral deur John Cummings en sy medewerkers by die Dunn Clinical Nutrition Centre in Cambridge uitgevoer is, en in verskeie publikasies uiteengesit word (Cummings, 1984a; 1984b; 1985a; 1985b; Cummings & Branch, 1985; Englyst & Cummings, 1985), het getoon dat die mikroflora in die dikderm van proefpersone wat 'n Westerse tipe dieet volg, daaglik ongeveer 40 tot 50 g koolhidrate anaerobies na ongeveer 400 tot 500 mmol/l KKVS afbreek of fermenteer. Die substrate vir die fermentasieproses is hoofsaaklik afkomstig van dieetvesel (nie-styselpolisaggariiede), asook weerstandbiedende stysel wat α -amilase-aktiwiteit in die dunderm weerstaan. Dit mag ook endogene koolhidrate insluit. Bakteriële ensieme breek die polimere eers af na monomere, soos glukose, galaktose, xylose, arabinose en uroonsuur. Die monomere word in die glikoliseproses na piruviensuur verander, en die piruviensuur word dan verder na die KKVS, asynsuur, propioonsuur en bottersuur gemetaboliseer. In die proses word waterstof, koolsuurgas en metaan gevorm, wat gedeeltelik na absorpsie uitgeasem word, maar hoofsaaklik as flatus uitgelaat word. Klein hoeveelhede van ander KKVS kom ook in die kolon voor, veral isobottersuur, valeriansuur en isovaleriansuur, en word gevorm deur die mikrobiële afbraak van vertakte aminosure. Die patroon van afbraak van koolhidrate en KKVS mag verskil, en word deur die mikro-organismes wat in die kolon teenwoordig is, beïnvloed. Daar is byvoorbeeld aanduidings dat sommige persone meer metaan vorm en uitasem as ander.

Die lae-molekulêre-massa wateroplosbare KKVS is in die verlede ook vlugtige vetsure genoem, omdat hulle in waterige oplossings en 'n suur-pH vlugtig is. Die dissosiasiekonstantes (pK) van hierdie sure is ongeveer 4.8, wat beteken dat hulle in die dikderm sal ioniseer en as die vetsuurione sal voorkom. Hulle vorm dan ook die oorheersende anione in die kolon en feses. Die konsentrasie van die KKVS, en die verhouding van asetaat tot propionaat tot butiraat van 60:25:15, is merkwaardig konstant en word nie deur dieetveranderinge beïnvloed nie. Die totale hoeveelheid wat gevorm word, word egter deur die inname van dieetvesel (en waarskynlik van weerstandbiedende stysel) bepaal. Die totale hoeveelheid gevorm is dan ook, soos verwag kan word, eweredig aan die fesesmassa.

Die teenwoordigheid van die KKVS in die dikderm mag die funksie van die dikderm beïnvloed. Eerstens sal dié sure die pH van die dikderminhoud verlaag, wat selgroei, absorpsie en sekresie in die kolon mag beïnvloed (Cummings, 1985a). Die vinnige absorpsie van die KKVS, hoofsaaklik deur passiewe diffusie, maar moontlik ook ander meganismes, sal die absorpsie van ander stowwe uit die kolon beïnvloed (Cummings, 1984b; Roediger & Moore, 1981). Die kolonselle metaboliseer self 'n gedeelte van die KKVS na asetoasynsuur en β -hidroksiebottersuur. Roediger (1982) het met rotte se kolonsiete aangetoon dat hierdie selle by voorkeur bottersuur metaboliseer en terselfdertyd glukose-oksidase onderdruk deur piruvaatdehidrogenase te inhibeer. Cummings (1985a) wys daarop dat bottersuur, wat, sover bekend, hoofsaaklik deur die fermentasie van koolhidrate in die dikderm voorsien word, se bekende anti-tumoreffekte moontlik die verband tussen dieetveselinname en kolonkanker gedeeltelik mag verklaar.

Al drie die KKVS word in die poortvene aangetref, maar slegs asynsuur bereik die perifere sirkulasie, wat 'n aanduiding verskaf dat die bottersuur wat nie deur die kolonselle gemetaboliseer is nie, asook propioonsuur, hoofsaaklik deur die lewerselle gemetaboliseer word (Cummings, 1985b). Die metaboliëse gevolge van 'n verhoogde KKVS-absorpsie is nog grootliks onbekend, en sal in 2.1.3 bespreek word.

2.1.3 DIE METABOLIESE GEVOLGE VAN DIEETVESELINNAME

Uit die voorafgaande bespreking blyk dit dat die inname van dieetvesel deur kort- en langtermynmeganismes sekere veranderinge in die funksie van die spysverteringskanaal veroorsaak. Hierdie veranderinge mag lei tot 'n veranderde nutriëntdinamika in die bloed, en 'n veranderde endokriene respons na voedselinname. Dit mag die substraatbeskikbaarheid en die endokriene beheer van metaboliese prosesse in selle oor die hele liggaam beïnvloed. Die veranderde metabolisme verklaar waarskynlik die verwantskap tussen sommige Westerse siektes en dieetveselinname wat in verskeie epidemiologiese studies (Trowell & Burkitt, 1981; Trowell et al., 1985) waargeneem is. Die verband tussen dieetveselinname en siektes van die dikderm wat gedeeltelik deur konstipasie veroorsaak word, kan waarskynlik egter ook aan die direkte effek van dieetveselinname op die inhoud van die dikderm, en die gevolglike vinniger deurgangsnelheid, verkorte kontak met die mukosa en voorkoming van konstipasie toegeskryf word (Cummings, 1985a; Painter, 1985).

Die metaboliese veranderinge wat volg op 'n veranderde dieetveselinname, sluit 'n aantal reaksies in 'n verskeidenheid selle in. In die onderstaande bespreking word die veranderinge in die koolhidraat- en lipiedmetabolisme afsonderlik bespreek. Hierdie indeling is egter net ter wille van 'n duideliker bespreking, omdat veranderinge in die endokriene respons na dieetveselinname, soos 'n verandering in insuliensekresie, beide die koolhidraat- en lipied- en moontlik ook die proteïenmetabolisme sal beïnvloed. Daar word ook aandag gegee aan die moontlike invloed van 'n verhoogde absorpsie van kortkettingvetsure na dieetveselinname. Indien 'n verhoogde dieetveselinname tot 'n verlaagde energie-inname en gewigsverlies lei, sal die koolhidraat- en lipiedmetabolisme ook sekondêr deur dieetvesel beïnvloed word.

Veranderinge in die koolhidraatmetabolisme

Die veranderinge in die koolhidraatmetabolisme hou verband met die verlaagde postprandiale bloedglukose- en insulienvlakke wat deur verskeie outeurs in gesonde proefpersone (Jenkins et al., 1986a), diabetiese pasiënte (Anderson, 1986) en proefdiere (Vorster & De Jager, 1984) na 'n verhoogde dieetveselinname aangetoon is. Dit blyk dat die jelvormende dieetveselkomponente deur beide korttermyn- (Jenkins, 1981) en langtermynmeganismes (Vorster & De Jager, 1984) die koolhidraatmetabolisme beïnvloed, terwyl die onoplosbare dieetveselkomponente se effekte op koolhidraatmetabolisme waarskynlik net na 'n langtermyninname waargeneem kan word (Beck et al., 1986). Die verlaagde glukose- en insulienvlakke gaan gepaard met 'n verhoogde glukoseverbruik. Forman & Schneeman (1982) het byvoorbeeld aangetoon dat rotte wat vir 10 dae lank 'n 5%-pektiendieet gevoer is, in die eerste uur na die inname van 'n ^{14}C -gemarkte stysel-toetsmaal, betekenisvol meer $^{14}\text{CO}_2$ uitgeasem het as kontrolerotte. Dit toon dat die pektiengevoerde rotte die stysel (as glukose) vinniger as die kontrolerotte gemetaboliseer het.

Daar is twee moontlike verklarings vir die verhoogde glukosemetabolisme na dieetveselinname. Die eerste is dat insuliensensitiwiteit verhoog het. Euglukemiese insulien-klemstudies by gesonde en diabetiese proefpersone toon dan ook dat insuliensensitiwiteit aansienlik toeneem na 'n verhoogde dieetveselinname (Anderson, 1986). 'n Verhoogde insuliensensitiwiteit is moontlik as die aantal insulienreseptore op selmembrane vermeerder (Kahn, 1983; 1985). Anderson (1979) het aangetoon dat die aantal insulienreseptore op sirkulerende monosiete vermeerder na 'n verhoogde dieetveselinname. Die meganisme is moontlik 'n opheffing van die afwaartse regulering op die insulienreseptor deur insulien (Kahn, 1985), deurdat sirkulerende insulienvlakke op hoëveseldiëte afneem.

Die tweede verklaring spruit uit Jenkins et al. (1980) se waarneming dat proefpersone se glukosetoleransie tydens 'n glukosetoleransietoets wat vier uur na 'n maaltyd uitgevoer word, beter is as die maaltyd

veselryk was. Die proefpersone se vrye vetsure en ketone in perifere bloedmonsters vier uur na 'n veselryke maaltyd was verlaag in vergelyking met vier uur na 'n kontrole laeveselmaaltyd. Dit is bekend dat verhoogde sirkulerende vrye vetsure en ketone, glukose-opname deur selle inhibeer (Randle et al., 1963). Jenkins en sy medewerkers se verklaring vir hulle waarneming is dat die verbeterde glukosetoleransie na veselryke maaltye as gevolg van verlaagde vrye vetsure en ketone in die bloed is. Jenkins et al. (1986a) noem verder dat daar 'n vermoede is dat glukose-opname deur selle aan die einde van 'n glukosetoleransietoets, vinniger is as aan die begin van die toets. Enige faktor wat glukose-absorpsie vertraag, soos die inname van jelvormende dieetveselkomponente, behoort dus glukosetoleransie te verbeter. Jenkins et al. (1986a) het dan ook aangetoon dat glukosetoleransie verbeter as die glukose-oplossing stadig, in drie klein bolusse in plaas van een groot bolus, ingeneem word.

Dit blyk dus dat die metaboliese veranderinge wat op 'n verhoogde dieetveselinname volg, die daaropvolgende "hantering" van substrate uit die spysverteringskanaal kan beïnvloed. Die moontlikheid dat veselgeassosieerde verbindings direk vir sommige van die voordelige metaboliese effekte verantwoordelik mag wees, moet ook oorweeg word. Cautrecasas & Tell (1973) het byvoorbeeld aangetoon dat sommige plantlektiëne insulienagtige effekte in die liggaam het, deurdat die lektiëne aan die insulienreseptore op selmembrane bind en insulienfunksie simuleer.

'n Verhoogde glukosemetabolisme of -verbruik, met laer sirkulerende vlakke van glukose en insulien, sal ook die lipiedmetabolisme beïnvloed en hou veral vir persone met 'n abnormale glukosetoleransie en diabetes mellitus pasiënte voordele in.

Veranderinge in die lipiedmetabolisme

Die veranderinge in die lipiedmetabolisme na 'n verhoogde dieetveselinname betrek veral die steroïedmetabolisme in die dundermwand en lewer. Dit word waargeneem as veranderinge in die konsentrasie en verspreiding van cholesterol tussen die verskillende lipoproteïenfraksies in die bloed, asook in veranderinge in die konsentrasie van spesifieke galsure en cholesterol in gal. Die invloed van dieetvesel op die perifere metabolisme van lipiede is grootliks onbekend.

Studies oor die verband tussen dieetveselinname en die lipiedmetabolisme is aanvanklik uitgevoer om die hipotese dat 'n verhoogde dieetveselinname teen aterosklerose en koronêre hartvatsiekte (Walker, 1974) en die vorming van cholesterol-galstene (Heaton, 1981) beskerm, te bewys. Op grond van die algemene ooreenstemming dat laedigheidslipoproteïen (LDL)-cholesterol positiewe, en hoëdigheidslipoproteïen (HDL)-cholesterol negatiewe assosiasies met die risiko vir aterosklerose en koronêre hartvatsiekte vertoon (Kritchevsky, 1986), het die meeste studies gekonsentreer op die invloed van 'n verhoogde dieetveselinname op die konsentrasies van die verskillende cholesterolfraksies in bloedplasma of -serum. Die meeste van hierdie studies het dan ook getoon dat dit veral die jelvormende en oplosbare dieetveselkomponente is wat hipocholesterolemiese eienskappe besit, en veral LDL-cholesterol verlaag (Chen & Anderson, 1986). Baig et al. (1985) het byvoorbeeld aangetoon dat pektien net so 'n effektiewe hipocholesterolemiese middel as cholestieramien in rotte is. Dit blyk dat onoplosbare dieetveselkomponente min of geen effek op bloedcholesterolvlakke het nie (Kritchevsky, 1986). Die invloed van dieetvesel op lipiedmetabolisme is ook moeilik waarneembaar by normocholesterolemiese proefpersone (Hillman et al., 1985) en proefdiere (Vorster et al., 1985). Daar is baie min inligting beskikbaar oor die effek van dieetvesel op die lipoproteïensamestelling en veral op apoproteïene in serum (Schneeman & Lefevre, 1986).

Die veranderinge in die dunderm wat tot 'n veranderde lipiedmetabolisme lei, mag aanvanklik intraluminaal wees, wat tot 'n veranderde funksie van die dundermselle kan lei. Intraluminale veranderinge is byvoorbeeld die verhoogde adsorpsie van galsure en cholesterol deur spesifieke dieetveselkomponente, en die gevolglike verhoogde uitskeiding van fekale steroïede (Story, 1981; 1986). Die verandering in die enterohepatiese sirkulasie van die galsure, sal steroïedsintese in die dundermselle (Imaizumi & Sugano, 1986) en in die lewer (Story, 1981) beïnvloed. Nog 'n intraluminale verandering wat tot 'n veranderde lipiedmetabolisme mag lei, is die verskuiwing van lipiedabsorpsie na die ileum, as gevolg van 'n inmenging van vesel met lipase-aktiwiteit en 'n gevolglike stadiger hidrolise van triasielgliserole, wat deur Gallahar & Schneeman (1985) waargeneem is. Wu et al. (1980) het aangetoon dat chilomikrone se samestelling deur die plek van lipiedabsorpsie beïnvloed word. Dit is moontlik dat 'n veranderde chilomikronsamestelling die metabolisme van hierdie partikels mag verander. Imaizumi en Sugano (1986) se studies met rotte het aangetoon dat guar gom en sellulose die vervoer van triasielgliserole as groot chilomikrone in die limf vertraag, wat die metabolisme van die chilomikrone mag verander. Dieselfde outeurs het ook 'n verlaagde aktiwiteit van 3-hidroksie-3-metielglutariel-koënsiem-A (HMG-KoA)-reduktase, die snelheidsbeperkende ensiem in cholesterol sintese, in die villi en kriptes van dundermselle by rotte met 'n verhoogde sellulose-inname gedemonstreer.

Die invloed van dieetvesel op HMG-KoA-reduktase en gevolglike cholesterol sintese in die lewer word waarskynlik deur die soort vesel bepaal. Quereshi et al. (1980) het 'n onderdrukkende effek van graanvesel by kuikens gerapporteer, terwyl Proia et al. (1981) aangetoon het dat 10.4% pektienbyvoegings by 'n verfynde rotdieet, nie die konsentrasie of aktiwiteit van hierdie ensiem verander het nie. Die invloed van dieetvesel op HMG-KoA-reduktase en steroïedsintese in die lewer sal waarskynlik tot 'n groot mate deur die effek daarvan op die absorpsie en enterohepatiese sirkulasie van die steroïede bepaal word (Story, 1981). Stanley & Newsholme (1985) het verder aangetoon dat die inname van guar gom deur muise op 'n hoë-sukrosedieet, die aktiwiteite van glukose-6-fosfaatdehidrogenase, maleaatdehidrogenase,

6-fosfofruktokinase en ATP-sitraatliase in die lewer verhoog het. Hulle gevolgtrekking is dat guarmom hepatiese lipogenese van muis op 'n hoësuikrosedieet verhoog.

'n Verhoogde inname van dieetvesel, veral koringsemels, kan moontlik 'n beskermende effek teen cholesterolgalstene hê (Heaton, 1986). Heaton se verklaring vir hierdie effek is dat 'n verlaagde dieetveselinname aanleiding gee tot 'n verhoogde energie-inname, obesiteit en verhoogde sirkulerende insulienkonsentrasies. Insulien stimuleer HMG-KoA-reduktase-aktiwiteit in die lewer (Neprokoëff et al., 1974), wat tot 'n verhoogde cholesterol sintese en cholesteroluitskeiding in gal kan lei. Koringsemels se beskermende effek is moontlik daaraan toe te skryf dat vesel deoksichol-suur, wat met die versadigingswaarde van gal korreleer, bind. Verder sal 'n verhoogde vorming van KKVS uit koringsemels die pH van die dikderminhoud verlaag, wat die vorming van deoksichol-suur uit cholsuur deur 7 α -hidroksilase mag inhibeer (Heaton, 1986).

Metaboliese veranderinge as gevolg van KKVS-produksie

Dit is reeds in 2.1.2 genoem dat mikro-organismes dieetvesel en ander koolhidrate in die dikderm na asynsuur, propioonsuur en bottersuur metaboliseer. Hierdie kortkettingvetsure (KKVS) word vinnig geabsorbeer en deur die poortvene na die lewer vervoer (Cummings, 1984b). Verskeie outeurs het die afgelope paar jaar die moontlikheid begin noem dat 'n verhoogde produksie van die KKVS gedeeltelik vir sommige van die metaboliese effekte van dieetvesel verantwoordelik mag wees (Anderson, 1986; Fleming & Floch, 1986; Jenkins et al., 1986b; Story, 1986).

Dit blyk dat daar 'n spesieverskil ten opsigte van die absorpsie en effekte van die KKVS is. Topping et al. (1985) het aangetoon dat absorpsie by die vark en rot verskil. By herkouters, wat propionaat as hoofbron vir

glukosesintese gebruik (Harper et al., 1977), is die KKVS kragtige stimuleerders van insulienvrystelling (Brockman, 1982). Horino et al. (1968) kon nie 'n effek van KKVS op insuliensekresie by monogastriese diere demonstreer nie, maar Montague & Taylor (1968) het aangetoon dat butiraat, asook oktanoaat en sitraat, insulienvrystelling by geïsoleerde β -selle van die rot stimuleer. By skape beïnvloed die KKVS ook die eksokriene sekresies van die pankreas (Harada & Kato, 1983).

Die invloed van KKVS op glukosemetabolisme is deur Anderson & Bridges (1984) *in vitro* in rot-hepatosiete ondersoek. Hulle het aangetoon dat asetaat en butiraat glukoseproduksie uit melksuur stimuleer, terwyl propionaat en valeraat dit inhibeer. Asetaat en butiraat het terselfdertyd glikolise geïnhipeer, terwyl propionaat en valeraat glikolise gestimuleer het. Propionaat het hepatiese asetaatmetabolisme geïnhipeer, sodat die netto-effek 'n verhoogde glukoseverbruik en verlaagde glukoseproduksie was.

Die *in vitro*-resultate in verband met melksuurverbruik is gedeeltelik bevestig deur Demigné et al. (1986) se *in vivo*- en *in vitro*-studies met rotte. Tydens die *in vivo*-studie het rotte op 'n hoëveseldieet (35% gemengde vesel) byna geen glukose geabsorbeer nie. Glukose vanaf dieetstysel is waarskynlik hoofsaaklik deur dundermselle gemetaboliseer. Glukoneogenese het in die lewer plaasgevind, en hierdie glukose is vrygestel ten spyte van absorpsie van nutriënte uit die dunderm. In teenstelling met vasperiodes, waar melksuur die vernaamste glukosebron vir glukoneogenese is, het die rotte op die hoëveseldieet hoofsaaklik propionaat en ook alanien as glukosebron gebruik. Portale propionaat en butiraat is volledig deur die lewer verwyder. Asetaatopname was eweredig aan portale konsentrasies, en was betekenisvol hoër by die rotte wat die hoëveseldieet gevoer is. Die *in vitro*-resultate het ook getoon dat propionaat melksuurverbruik deur die hepatosiete geïnhipeer het, terwyl butiraat dit gestimuleer het. By hoë konsentrasies het die butiraateffek oorheers, maar by laer, meer fisiologiese konsentrasies, was die propionaateffek groter.

Propionaat word in die lewer in 'n reeks veranderinge na metiëlmaloniel-KoA en suksiniel-KoA omgesit voordat dit die glukoneogenese metaboliese weg via die tussenprodukte van die sitroensuursiklus binnegaan (Harper et al., 1977). Beide Anderson & Bridges (1984) en Demigné et al. (1986) verklaar propionaat se inhiberende effek op hepatiese melksuurverbruik op grond van die inhiberende effek van metiëlmaloniel-KoA en suksiniel-KoA op piruvaatkarboksilase. Asetiel-KoA is 'n kragtige stimuleerder van die ensiem, en propionaat verlaag volgens Anderson & Bridges (1984) hepatiese konsentrasies van asetiel-KoA. Hierdie outeurs noem verder dat propionaat ook sitraatkonsentrasies in die lewer verlaag. Sitraat inhibeer fosfofruktokinase, en 'n opheffing van hierdie inhiberende effek deur verlaagde sitraatkonsentrasies, mag volgens Anderson & Bridges (1984) propionaat se stimulerende effek op glikolise in die lewer verklaar. Die betekenis van die teenstrydige effekte van die KKVS op glukoneogenese en glikolise in die lewer is nog onduidelik. Meer navorsing sal gedoen moet word voordat die bydrae van die KKVS tot 'n "verbeterde" glukosemetabolisme tydens verhoogde dieetveselinname geëvalueer kan word.

Die bydrae van die KKVS tot die veranderde lipiedmetabolisme na verhoogde dieetveselinname is ook nog onduidelik. 'n Argument ten gunste van 'n bydrae is dat die jelvormende oplosbare dieetveselkomponente, wat die grootste hipocholesterolemiese effekte vertoon (Chen & Anderson, 1986), waarskynlik makliker en meer volledig na KKVS in die dikderm gemetaboliseer word. Storer et al. (1983) het byvoorbeeld aangetoon dat die KKVS-produksie hoër is by rotte wat hawersemels, 'n ryk bron van die wateroplosbare β -glukane, gevoer is, in vergelyking met rotte wat sellulose gevoer is. Die moontlikheid dat KKVS die snelheid van cholesterol sintese mag verander (Anderson & Bridges, 1981), word deur Illman & Topping (1985) se eksperimente met rotte bevraagteken. Hierdie outeurs het aangetoon dat 'n verhoogde inname van hawersemels deur rotte wel portale propionaat verhoog het, maar dat dit slegs 2% van die hoeveelheid was wat in vitro-hepatiese cholesterol sintese inhibeer.

Die moontlikheid dat die KKVS die sintese van die plasmastollingsfaktore in die lewer mag beïnvloed, word in 2.5.3 bespreek.

2.2 NORMALE HEMOSTASE

2.2.1 ALGEMENE INLEIDING

Om die funksies van vervoer, kommunikasie en verdediging doeltreffend uit te voer, sirkuleer bloed teen 'n hoë snelheid in 'n geslote hoëdruk bloedvatsisteem. So 'n sisteem is besonder kwesbaar vir lekkasies, veral as die deurlaatbaarheid van die dunwandige kapillêre bloedvate baie toeneem, of as die kontinuïteit van die bloedvatwande onderbreek word. Die proses van hemostase keer bloedverlies uit hierdie sisteem en voorkom oormatige bloeding uit beseerde bloedvate (Guyton, 1976; Hirsh & Brain, 1979; Russel et al., 1982; West, 1985).

Om bloedverlies uit bloedvate te keer, is die strukturele integriteit van die bloedvate en die normale funksie van bloedplaatjies nodig. Die voorkoming van oormatige bloeding uit beseerde bloedvate word deur drie onderlinge afhanklike prosesse bewerkstellig:

- (i) Die vaskulêre spasma wat slegs 'n minuut (Hirsh & Brain, 1979) of selfs 30 minute (Guyton, 1976) kan duur, en wat geïnisieer word deur humorale of neurale prikkeling van die gladdespier in vaatwande na besering.
- (ii) Die vorming van 'n plaatjieprop, binne sekondes na 'n besering, deurdat humoraal-geaktiveerde bloedplaatjies aan beseerde dele heg en as gevolg van ADP- en tromboksaan A_2 -vrystelling aggregeer (Vermylen et al., 1983).

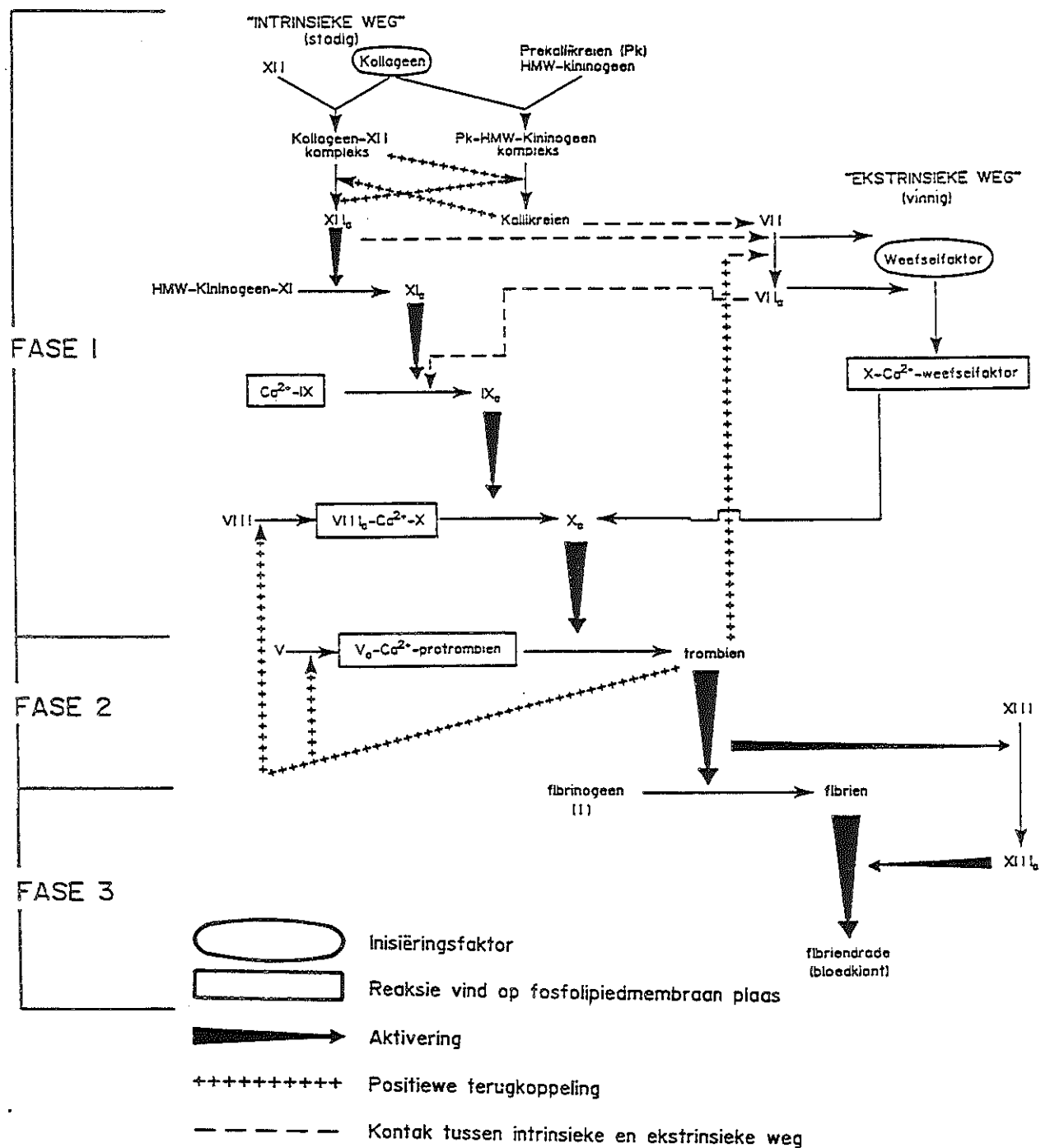
(iii) Die proses van bloedstolling, wat 13 of 14 plasmaproteïene, ten minste een weefselproteïen, fosfolipiedmembraanoppervlakke, kalsiumione en bloedplaatjies betrek (Jackson & Nemerson, 1980). Tydens bloedstolling word 'n netwerk van fibriendrade gevorm wat die plaatjieprop stabiliseer en geleidelik vervang. Die fibrienklont word self later deur plasmien afgebreek en die proses van wondheling volg.

Die interafhanklikheid van die drie prosesse word in verskeie publikasies beklemtoon (Vermylen et al., 1983; West 1985), maar omdat die huidige studie die invloed van dieetveselinname op die aktiwiteit van die stollingsfaktore ondersoek het, sal slegs die bloedstollingsmeganisme in meer besonderhede beskryf word.

2.2.2 DIE MEGANISME VAN BLOEDSTOLLING

Die proses van bloedstolling kan in drie fases verdeel word (figuur 2.2.1). Tydens die eerste fase, wat na besering van 'n bloedvat volg, word in 'n reeks kaskade-reaksies, 'n "aktiveerder" (faktor Xa) vir 'n onaktiewe sirkulerende plasmaproteïen, protrombien, gevorm. Tydens die tweede fase kataliseer die "aktiveerder" protrombien in die teenwoordigheid van kalsiumione en 'n kofaktor (faktor Va) na 'n aktiewe vorm, trombien. Trombien kataliseer tydens die derde fase in die teenwoordigheid van 'n ander plasmaproteïen (faktor XIII) en kalsiumione, die vorming van fibrienmonomere uit fibrinogeen, 'n oplosbare sirkulerende plasmaproteïen. Die fibrienmonomere polimeriseer om fibriendrade te vorm, wat deur kruisbinding en vashegting aan kollageen via fibronektien, onder die invloed van faktor XIII, die basis van 'n netwerk (fibrienklont) vorm waarin ander bloedelemente vasgevang word (West, 1985).

Tradisioneel is die eerste fase van die bloedstollingsproses voorgestel as twee lineêre reekse kaskade-reaksies (die "ekstrinsieke" en "intrinsieke"



*{Hirsh & Brain, 1979; Jackson & Nemerson, 1980, Russel et al., 1982; West, 1985}

FIGUUR 2.2.1 SKEMATIESE VOORSTELLING VAN DIE REAKSIES IN DIE STOLLINGSKASKADE*

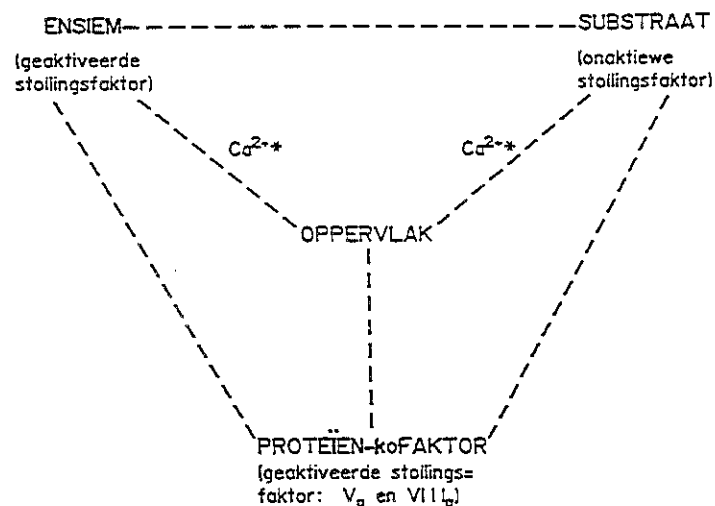
weë), wat onafhanklik geïniseer word en 'n gemeenskaplike weg word met faktor X-aktivering (Guyton, 1976; Hirsh & Brain, 1979; Selkurt, 1984). Jackson & Nemerson (1980) som die in vitro-data op wat suggereer dat hierdie konsepsuele skeiding nie korrek is nie, en dat die twee weë waarskynlik gekoppel is. Die voorgestelde koppeling van die twee weë word in figuur 2.2.1 met stippellyne voorgestel.

'n Kenmerk van die stollingsreaksies is dat die vorming van 'n geaktiveerde ensiem dikwels deur middel van positiewe terugkoppeling sy eie of ander ensieme se aktivering verhaas. Hierdie aktiveringsreaksies word in figuur 2.2.1 met die lyne wat uit kruisies bestaan, aangedui. Die gevolg van die kaskade-reaksies is dat aktivering van 'n paar molekule aan die begin van die kaskade, uiteindelik resulteer in die aktivering van baie meer molekule aan die einde van die kaskade.

Die proses van bloedstolling lyk aanvanklik ingewikkeld, omdat so baie komponente aan die reaksies deelneem. Figuur 2.2.1 skei hierdie komplekse reaksiesisteen in 'n reeks diskrete, eenvoudige reaksies. Die beginsel van hierdie reaksies is dat 'n proteïenase (geaktiveerde stollingsfaktor) 'n substraat, die voorloper van 'n ander proteïenase (onaktiewe stollingsfaktor of simogeen) na 'n ensiematiese-aktiewe vorm kataliseer. Hierdie reaksie vind baie stadig plaas, tensy spesifieke ko-faktore teenwoordig is. Die ko-faktore vir sommige reaksies is kalsiumione, plasmaproteïene en 'n dubbele fosfolipiedmembraan wat ook suur-fosfolipiedgroepe bevat (Jackson & Nemerson, 1980). Hierdie outeurs noem dat die teenwoordigheid van die ko-faktore, die snelheid van simogeenaktivering met tot 10^5 kan verhoog.

Dit wil voorkom asof die dubbele fosfolipiedlaag 'n oppervlak verskaf waaraan die proteïenkomponente in die teenwoordigheid van kalsiumione kan bind. Tydens protrombienaktivering byvoorbeeld, bind die proteïen ko-faktor aan die proteïenase, die substraat en die fosfolipiedoppervlak (Jackson & Nemerson, 1980). Die bloedplaatjies is waarskynlik die hoofvoorsiener van die fosfolipiedoppervlakke waarop die stollingsreaksies in vivo plaasvind (Vermylen et al., 1983), alhoewel Shapiro & McCord (1978) noem dat baie-laedigheidslipoproteïene (VLDL)

ook oppervlakke vir aktiveringsreaksies verskaf. 'n Voorstelling van die reaksies in die stollingskaskade word in figuur 2.2.2 gemaak. Die ensieme en substrate van hierdie reaksies, wat as "stollingsfaktore" bekend staan, sal vervolgens kortliks bespreek word.



FIGUUR 2.2.2 SKEMATIESE VOORSTELLING VAN DIE INTERAKSIE TUSSEN KOMPONENTE IN 'N REAKSIE VAN DIE STOLLINGSKASKADE (JACKSON & NEMERSON, 1980)

* Wanneer die ensiem of substraat 'n vitamien K-afhanklike stollingsfaktor is (faktor II, VII, IX en X), word kalsiumione benodig vir die reaksie wat op die oppervlak van 'n membraanfosfolipied plaasvind. Hierdie reaksies lokaliseer waarskynlik die stollingsproses by die plek van besering

2.2.3 DIE STOLLINGSFAKTORE

Die verskillende komponente wat aan die stollingsreaksies deelneem, word stollingsfaktore genoem. Die aanvanklike benaming van die faktore was verwarrend, omdat onafhanklike ontdekkers daarvan soms verskillende name aan 'n spesifieke faktor gegee het. Die Romeinse syfers wat deur 'n internasionale komitee aan elke faktor toegeken is, word vandag vir die meeste, maar nie al die faktore nie, gebruik. Die faktore word in die onaktiewe vorm met slegs 'n Romeinse syfer aangedui en in die aktiewe vorm word 'n "a" by die syfer gevoeg, byvoorbeeld faktor Xa. Wanneer die aktiwiteit (konsentrasie) van 'n spesifieke faktor met 'n stollingstoets bepaal is, word 'n "c" by die syfer gevoeg, byvoorbeeld faktor Xc.

Met die bestudering van die literatuur oor die stollingsfaktore, is dit opvallend dat die biochemiese struktuur en die deelname van die faktore in die reaksies van die stollingskaskade, die afgelope jare intensief ondersoek en goed gedokumenteer is. Baie minder is egter bekend oor die beheer van sintese, sekresie en katabolisme van die faktore.

Die fisiologiese eienskappe en funksies van die stollingsfaktore sal vervolgens kortliks bespreek word.

Fibrinogeen (faktor I)

Fibrinogeen is 'n oplosbare plasmaproteïen met 'n molekulêre massa (MM) van 340×10^3 . Die fibrinogeenmolekuul is 'n dimeer waarvan elke helfte uit drie nie-identiese polipeptiedkettings ($A\alpha$, $B\beta$ en γ) bestaan (Yu et al., 1986). A en B verteenwoordig die fibrinopeptiede wat deur trombin van fibrinogeen afgesplyt word en spontaan polimeriseer om fibriendrade te vorm (Jackson & Nemerson, 1980). Die presiese driedimensionele struktuur van fibrinogeen is nog onbekend. Die trinodulêre model wat

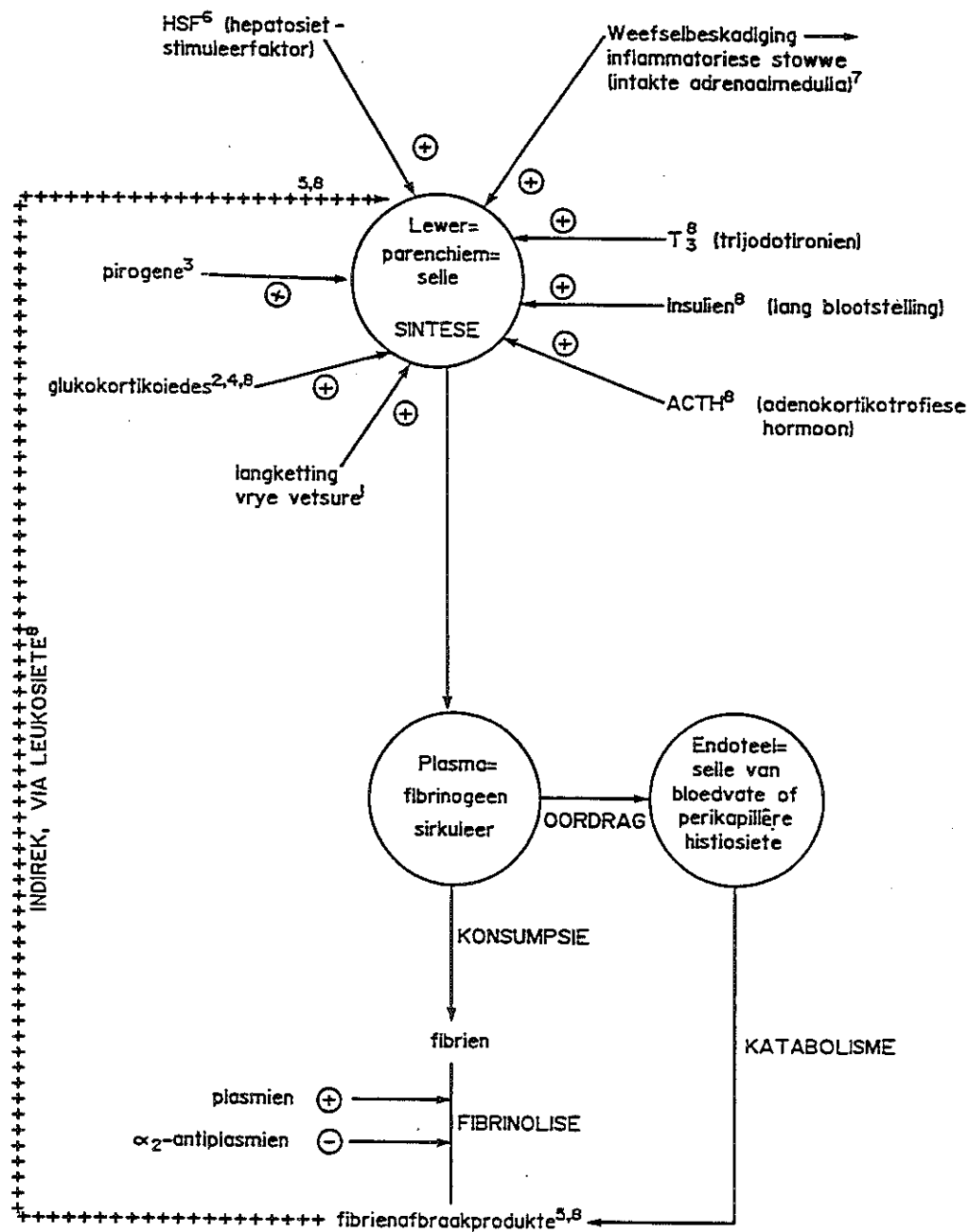
reeds in 1959 voorgestel is, geniet op die oomblik voorkeur (Gollwitzer & Bode, 1986).

Fibrinogeen se funksie in hemostase is tweërlei. Eerstens word dit in die laaste fase van die stollingsproses deur trombien na fibrienmonomere gekataliseer. Die monomere polimeriseer in fibriendrade wat die raamwerk van 'n bloedklont vorm (West, 1985). Tweedens is fibrinogeen ook nodig vir die proses van plaatjie-aggregasie wat stolling voorafgaan (Marguerie et al., 1986; Peerschke, 1985).

Die biologiese halfleeftyd van fibrinogeen word as 3.4 dae deur Koj (1974) en 4.5 dae deur West (1985) aangegee. Fibrinogeen is een van die akute-fase proteïene waarvan die konsentrasie in plasma tydens die akute fase van die inflammatoriese proses toeneem (Koj, 1974). Daar is onsekerheid oor "normale" waardes vir plasmafibrinogeen. Waardes van 80 tot 100 mg/dl is voldoende vir hemostase (Austen & Rizza, 1974). West (1985) gee 'n normale waarde van 250 mg/dl aan, terwyl Meyer (1983) 'n reikwydte van 200 tot 400 mg/dl noem. Meade et al. (1977) het in die Northwick Park Heart Study 'n gemiddelde waarde van 284.2 ± 69.2 mg/dl vir 1410 mans en 296.2 ± 66.2 mg/dl vir 610 dames gerapporteer. Daar is bewyse dat plasmafibrinogeenvlakke verhoog met toenemende ouderdom (Aillaud et al., 1986), tydens diabetes mellitus (Coller et al., 1978), tydens swangerskap (Stirling et al., 1984), met die gebruik van kontraseptiewe steroïede (Meade et al., 1979), tydens werkspanning (Markowe et al., 1985) en ook in rokers (Galea & Davidson, 1985) en pasiënte met koronêre hartvatsiekte (O'Connor et al., 1984).

Die konsentrasie fibrinogeen in plasma verteenwoordig die balans tussen sintese en sekresie en verwydering van fibrinogeen uit die plasma. Dit wil voorkom asof daar nie koördinering tussen die prosesse van produksie en verwydering is nie (Regoeczi, 1974), wat beteken dat verwydering van fibrinogeen uit plasma nie noodwendig verhoog met 'n verhoogde sintese van fibrinogeen nie.

Sintese van fibrinogeen vind in die lewerparenchiemselle (hepatosiete), teen 'n tempo van 31 - 34 mg/kg liggaamsgewig/dag plaas (Koj, 1974;



FIGUUR 2.2.3 SKEMATIESE VOORSTELLING VAN FIBRINOGEENOMSET

1. Piigeram & 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

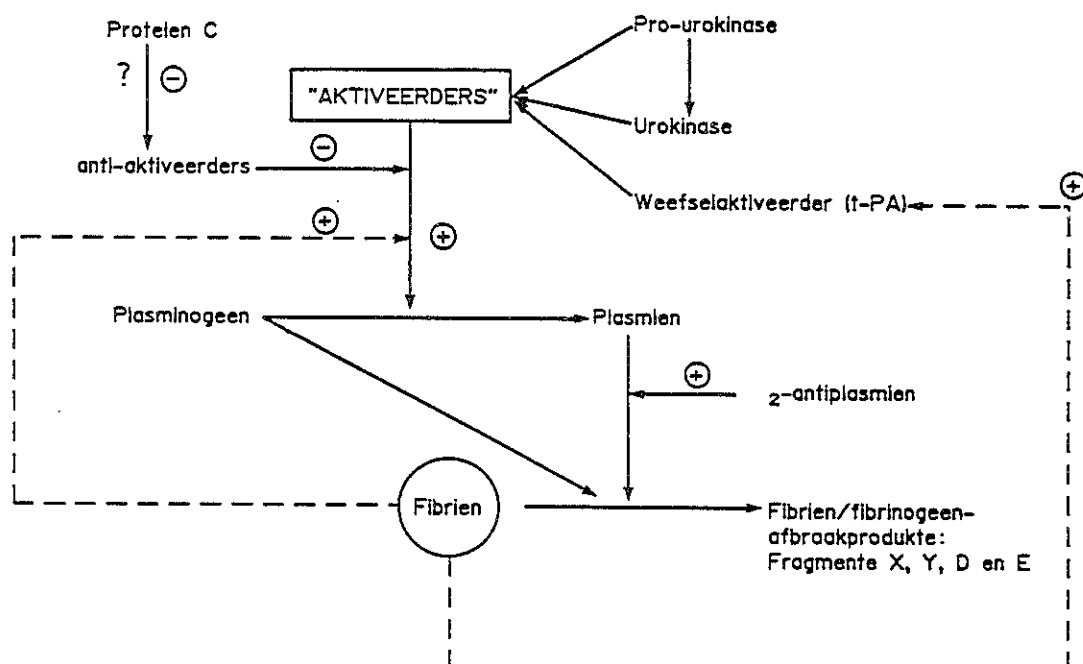
Regoeczi, 1974). Dit is onlangs aangetoon dat megakariosiete ook fibrinogeen kan sintetiseer (Belloc et al., 1985; Leven et al., 1985), waarskynlik om met plaatjie-aggregasie behulpsaam te wees. Normaalweg word gesintetiseerde fibrinogeen dadelik gesekreter. Dit wil egter voorkom asof fibrinogeen wat in die afwesigheid van sommige hormone nie net na sintese uit die parenchiemselle gesekreter word nie, deur 'n selektiewe proses in die sel gekataboliseer word (Grieninger et al., 1983).

Die beheer van sintese, en die faktore wat sintese en sekresie beïnvloed, is nog onduidelik. Dit blyk dat die lewer normaalweg slegs 12 tot 20% van sy potensiaal om fibrinogeen te sintetiseer gebruik, en dat verhoogde sintese meer lewerselle betrek (Koj, 1974; Regoeczi, 1974). Die lewer het dus die vermoë om fibrinogeenproduksie vyfvoudig te vermeerder (Ulutin, 1986). Regoeczi (1974) het die hipotese gestel dat beheer van sintese moontlik op die vlak van onderdrukking van sintese plaasvind. Birch & Schreiber (1986) het onlangs met rot-hepatosiete, Fuller et al. (1985) en Princen et al. (1985) se waarnemings, dat beheer van sintese op transkripsievlak uitgeoefen word, bevestig.

Die faktore wat sintese beïnvloed word in figuur 2.2.3 opgesom. Van hierdie faktore, byvoorbeeld die nukleêre induksie van fibrinogeensintese deur glukokortikoïedes, is tot dusver nog net tydens in vitro-omstandighede met geïsoleerde hepatosiete gedemonstreer. Dit is opvallend dat plasmafibrinogeenvlakke oënskynlik nie sintese of sekresie beïnvloed nie (Bell, 1983). Die figuur toon dat fibrinogeenafbraakprodukte sintese stimuleer ('n vorm van positiewe terugkoppeling), maar daar is aanduidings dat hierdie proses indirek deur leukosiete gemedieer word (Grieninger et al., 1983). Die moontlike invloed van dieetfaktore op fibrinogeenvlakke, word in hoofstuk 2.4.4 bespreek.

Figuur 2.2.3 toon ook aan dat fibrinogeen op twee maniere uit plasma verwyder word. Na vorming van fibrien, word dit tydens fibrinolise deur plasmien afgebreek (Lijnen, 1986). Fibrinogeen word egter ook uit die intravaskulêre ruimte na selle oorgedra waar dit gekataboliseer word. Hierdie katabolisme vind waarskynlik in die endoteelselle van bloedvate

en moontlik ook perikapillêre histiosiete plaas (Regoeczi, 1974), en is nie afhanklik van fibrienvorming nie, omdat heparien of koumarienderivate wat fibrienvorming inhibeer, nie die afbraakproses beïnvloed nie (Regoeczi, 1974). Dieselfde outeur noem dat hierdie afbraakproses oënskynlik nie beheer word nie, dat die snelheid van katabolisme deur die endositiese aktiwiteit van die betrokke selle bepaal word, en dat die sisteem selfs by hoë plasmafibrinogeenvlakke nie versadig is nie.



FIGUUR 2.2.4 SKEMATIESE VOORSTELLING VAN FIBRINOLISE
(Lijnen, 1986, West, 1985)

----- Fibrien sneller die fibrinolitiese proses

Die fibrinoliseproses word in figuur 2.2.4 geïllustreer. Verhoogde plasmafibrinogeenvlakke word dikwels met verlaagde fibrinolitiese aktiwiteit geassosieer (Fearnley et al., 1983; Meade et al., 1979; O'Connor et al., 1984). Die faktore wat hierdie proses beheer is die afgelope paar jaar intensief, met die oog op die moontlike terapeutiese gebruik van die trombolitiese ensieme, ondersoek (Lijnen, 1986). Die funksie van plasminogeen tydens fibrinolise word in 2.2.4 bespreek. Die moontlike rol van verhoogde fibrinogeenvlakke of verlaagde fibrinolitiese aktiwiteit in die ontwikkeling van aterosklerose word in hoofstuk 2.3 bespreek.

Protrombien (faktor II)

Protrombien is die sirkulerende voorloper (onaktiewe ensiem) van trombien, die ensiem wat die omsetting van fibrinogeen na fibrienmonomere kataliseer. Protrombien is 'n enkelketting, vitamien K-afhanklike glikoproteïen met 'n MM van 70×10^3 tot 72×10^3 wat in die lewer gesintetiseer word (Jackson & Nemerson, 1980; West, 1985). Dit bevat 10 α -karboksieglutamiensuurresidu's wat binding met kalsiumione aan fosfolipiedoppervlakke moontlik maak. Die molekule bevat ook 'n bindingsplek vir faktor Va waardeur dit met faktor Va aan fosfolipiedoppervlakke bind (West, 1985). Dieselfde outeur gee die halfleeftyd van protrombien as 3 dae en die sirkulerende konsentrasie as $150 \mu\text{g/ml}$ ($2.1 \times 10^{-3} \text{ nM}$) aan.

Die aktivering van protrombien na trombien is waarskynlik die reaksie in die stillingskaskade wat die meeste nagevors en die beste beskryf is (Shapiro & McCord, 1978). Dit word algemeen aanvaar (Jackson & Nemerson, 1980; Shapiro & McCord, 1978; West, 1985) dat wanneer protrombien deur faktor Xa in die teenwoordigheid van kalsiumione en faktor Va op plaatjiefosfolipiedoppervlakke gekataliseer word, vier geaktiveerde produkte ontstaan, naamlik fragment 1 (F-1), fragment 2 (F-2), fragment 3¹ en trombien. Twee tussenprodukte, pretrombien 1 (protrombien minus F-1) en pretrombien 2 (protrombien minus F-1 en F-2)

word ook waargeneem. Die trombienfragment bevat nie bindingsplekke vir faktor Va of fosfolipiede nie, en beweeg na aktivering weg van die fosfolipiedoppervlakke in die plasma in waar dit die omsetting van fibrinogeen na fibrienmonomere kataliseer. Terselfdertyd aktiveer trombien faktor V na Va en faktor XIII na XIIIa. Laasgenoemde faktor stabiliseer die fibrienklont deurdat dit fibriendrade kovalent bind. Trombien aktiveer ook faktor VIII (Switzer & McKee, 1977), het moontlik effekte op die aktivering van ander stollingsfaktore (Shapiro & McCord, 1978), en tree as die sterkste fisiologiese aktiveerder van plaatjies op (Tollefsen et al., 1975; Vermynen et al., 1983).

Die faktore wat die sintese, sekresie en katabolisme van protrombien beïnvloed of beheer, is onbekend. 'n Vitamien K-gebrek of blokkering van die karboksilering van glutamiensuurresidu's beïnvloed slegs die koagulantaktiwiteit en nie die immunologiese aktiwiteit van die vitamien K-afhanklike proteïene nie (West, 1985). Daar is 'n vermoede dat daar 'n spesifieke protrombienstimuleerfaktor mag bestaan, omdat plasma van konyne wat met warfarin hipoprotrombienemies gemaak is, 'n komponent bevat wat protrombiensintese in normale konyne stimuleer (Karparkin et al., 1977).

Klein hoeveelhede protrombien word uit die plasma deur middel van trombiengkatabolisme verwyder. Die grootste gedeelte word egter as gevolg van proteolitiese afbraak van protrombien in tot nog toe onbekende selle verwyder (Shapiro & McCord, 1978).

Tromboplastien (faktor III)

Tromboplastien word ook weefseltromboplastien of weefselfaktor genoem (Jackson & Nemerson, 1980). Dit is 'n enkelketting-membraan-glikoproteïen, en word in fibroblaste, gliomaselle en plasenta-trofoblaste gesintetiseer. Monosiete, makrofages en endoteelselle kan, wanneer hierdie selle deur spesifieke antigene, endotoksiene of limfokiniene

gestimuleer word, ook tromboplastien sintetiseer (Osterud & Rapaport, 1977; Prydz, 1986). Die biochemiese eienskappe en die beheer van sintese van tromboplastien is nog grootliks onbekend.

Tydens weefselbeskadiging beweeg tromboplastien na die sintetiserende sel se oppervlak waar dit in die teenwoordigheid van kalsiumione en fosfolipiede faktor VII en daarna faktor X help aktiveer. Dit dien dus as een van die snellers vir die "ekstrinsieke" weg van bloedstolling (Prydz, 1986; West, 1985). In die onderhawige studie is 'n kommersiële tromboplastien, wat uit plasenta geëkstraheer word (Behring Instituut, Marburg, Wes-Duitsland), gebruik om protrombientyd en faktor II, V, VII en X se aktiwiteite te bepaal.

Kalsiumione (faktor IV)

Die Romeinse syfer IV is aan kalsium as 'n stollingsfaktor toegeken, maar word selde gebruik. Kalsiumione vorm "brûe" tussen die vitamien K-afhanklike stollingsfaktore en die suurfosfolipiede van membrane (Jackson & Nemerson, 1980). Dit is ook betrokke in die stabilisering en aktivering van verskeie ander stollingsproteïene (Jackson & Nemerson, 1980).

Faktor V (versnellerglobulien)

Faktor V word soms ook die labiele faktor of proaksellerien genoem. Dit is 'n glikoproteïen met 'n MM van 330×10^3 (West, 1985) tot 350×10^3 (Jackson & Nemerson, 1980). Dit word hoofsaaklik in die lewer (West, 1985) maar ook in plaatjies (Vermylen et al., 1983) gesintetiseer. Volgens West (1985) het faktor V 'n biologiese halfleeftyd van 1.5 dae en 'n plasmakonsentrasie van $7.0 \mu\text{g/ml}$ (21 nM).

Faktor V word deur trombien na faktor Va geaktiveer. Laasgenoemde tree dan as ko-faktor op in die reaksie waar protrombien deur faktor Xa in die teenwoordigheid van kalsiumione en 'n fosfolipiedoppervlak, na trombien gekataliseer word. Die faktor V wat deur plaatjies gesintetiseer word, bind na sekresie aan die plaatjie-oppervlak, en mag hier moontlik as 'n reseptor vir faktor Xa optree (Dahlback & Stenflo, 1978).

Egeberg (1963) en Fuller et al. (1979), het aangetoon dat faktor V-vlakke tydens diabetes mellitus verhoog is.

Faktor VII (prokonvertien)

Faktor VII is 'n vitamien K-afhanklike glikoproteïen wat hoofsaaklik in die lewer (Prydz, 1964), maar ook deur monosiete (Fair et al., 1983) gesintetiseer word. Dit bestaan uit 'n enkele polipeptiedketting en het 'n MM van 45×10^3 tot 48×10^3 (Gladhaug & Prydz, 1970). Die plasmakonsentrasie van faktor VII is normaalweg $0.5 \mu\text{g/ml}$ (10 nM) en die halfleeftyd 4 tot 6 uur (Prydz, 1986; West, 1985).

Faktor VII is saam met weefselfaktor (faktor III) en kalsiumione, betrokke by die direkte aktivering van faktor X, wat vinniger tot klontvorming as aktivering van faktor X via die "intrinsieke" sisteem lei. Die faktor VII-weefselfaktorkompleks is die sterkste bekende sneller vir bloedstolling (Prydz, 1986). Jackson & Nemerson (1980) som getuienis op wat aandui dat faktor VII in sy sirkulerende vorm, moontlik saam met weefselfaktor, faktor X kan aktiveer sonder dat dit self vooraf geaktiveer moet word. Dieselfde outeurs noem dat faktor Xa, XIIa en trombien, faktor VII na 'n dubbelkettingvorm kan aktiveer, wat 50 keer meer aktief as die enkelkettingvorm is, en wat as α -VIIa aangedui word. Met verlengde blootstelling van faktor VII aan faktor X, vind 'n tweede kliewing plaas. Die vorm wat dan ontstaan word β -VIIa genoem en besit esterase- maar nie meer proteolitiese aktiwiteit nie.

Osterud & Rapaport (1977) het aangetoon dat geaktiveerde faktor VII ook faktor IX in die "intrinsieke" sisteem kan aktiveer (kyk figuur 2.2.1), wat die "ekstrinsieke" en "intrinsieke" weë van die stollingsproses koppel. Die moontlikheid van 'n inhibeerder in plasma van die faktor VII-weefselfaktorkompleks is al geopper (Prydz, 1986) en mag in die toekoms as 'n belangrike beheermeganisme vir die sneller van die stollingsproses uitgewys word.

Verhoogde faktor VII-aktiwiteit was, net soos verhoogde fibrinogeenkonsentrasies, in die Northwick Park Heart Study met kardiovaskulêre dood geassosieer (Meade et al., 1980; Meade et al., 1986). Verhoogde faktor VII-aktiwiteit kom ook voor tydens swangerskap (Alexander et al., 1956), met toenemende ouderdom (Brozovic et al., 1974), na die oorgangsjare by vroue (Meade et al., 1983), tydens die orale gebruik van kontraseptiewe esterogene (Meade et al., 1977), met obesiteit (Meade, 1984) en tydens diabetes mellitus (Fuller et al., 1979). Vegetariërs het laer faktor VII-aktiwiteit as nie-vegetariërs (Haines et al., 1980).

Dit is onlangs aangetoon dat die verhoogde faktor VII-aktiwiteit tydens swangerskap (Dalaker & Prydz, 1984) en by pasiënte met 'n risiko vir koronêre hartvatsiekte (Dalaker et al., 1985) aan die teenwoordigheid van 'n faktor VII-fosfolipiedkompleks in plasma toegeskryf kan word. Dié kompleks verhoog faktor VII-aktiwiteit tussen drie en vier keer en het 'n betekenisvolle positiewe korrelasie met triasielgliserolvlakke van plasma vertoon. Die kompleks word nie deur 'n antiserum wat teen weefselfaktor (tromboplastien) gemik is, geïnhibeer nie, en verteenwoordig dus nie die faktor VII-weefselfaktorkompleks nie.

Miller et al. (1986a) het in 'n studie waar proefpersone se voedselinname noukeurig geweeg is, aangetoon dat 'n verhoogde vetiname faktor VII-koagulantaktiwiteit (VIIc) verhoog, terwyl faktor VII-konsentrasie met proteïeniname gekorreleer het. Die effek van die verhoogde vetiname was van korte duur, en met inagneming van die kort halfleeftyd van faktor VII, was die outeurs se gevolgtrekking dat die verhoogde

faktor VIIc waarskynlik deur verhoogde chilomikrone na maaltye veroorsaak word.

Daar is in vitro-bewyse dat verhoogde faktor VIIc 'n aanduider van 'n hiperkoaguleerbare staat mag wees. Miller et al. (1986b) het plasma met verhoogde faktor VIIc aan glasoppervlakke en verlaagde temperature blootgestel, en aangetoon dat die produksie van fibrinopeptied A ('n aanduider van die reaksie waar trombin fibrienvorming kataliseer) met die verhoogde faktor VIIc gekorreleer het. Die moontlike rol van verhoogde faktor VIIc in die ontwikkeling van aterosklerose en trombusvorming word in 2.3.4 bespreek.

Faktor VIII (antihemofiliefaktor A)

Faktor VIII word ook antihemofiliese globulien of plaatjeko-faktor 1 genoem. Dit is 'n groot globulêre proteïenmolekuul wat uit 2 332 aminosure opgebou is, met 'n MM van 330×10^3 (Vehar et al., 1984). Faktor VIII word in die lewer, plasenta, niere (Rall et al., 1985) en moontlik ook ander liggaamselle (West, 1985) gesintetiseer. Dit het 'n biologiese halfleeftyd van ongeveer 0.5 dae (West, 1985). Faktor VIII sirkuleer in 'n kompleks met Von Willebrandfaktor, 'n proteïenmolekuul wat in die endoteelselle en megakariosiete gesintetiseer word en waarskynlik net by plaatjiefunksie (en nie by die stollingsreaksies nie) betrokke is (Jackson & Nemerson, 1980; West, 1985). Beide faktor VIII en Von Willebrandfaktor is akute-fase proteïene (West, 1985).

Die term faktor VIII-verwante antigeen (VIII R:Ag) verwys na 'n hoë-molekulêre-massakomponent van die faktor VIII-kompleks wat met immunologiese metodes bepaal word, en tydens beskadiging van endoteelselle, inflammatoriese reaksies en virussiektes soos masels, in die plasma verhoog (Corda et al., 1979).

Faktor VIII tree as ko-faktor op in die reaksie in die "intrinsieke" weg waar faktor IXa, faktor X na Xa aktiveer. Faktor VIII (of VIIIa) versnel hierdie reaksie ten minste 500 keer (Jackson & Nemerson, 1980). Beide trombien en faktor Xa kan faktor VIII aktiveer (Switzer & McKee, 1977) terwyl proteïen C faktor VIIIa inhibeer (Conrad & Samama, 1986).

'n Gebrek aan faktor VIII in plasma gee aanleiding tot die oorerflike bloedingsiekte, hemofilie A. Die geen wat vir faktor VIII sintese kodeer kom op die X-chromosoom voor, en is onlangs gekarakteriseer (Gitschier et al., 1984). Omdat vroue twee X-chromosome het, tree hulle gewoonlik as draers van hemofilie op, terwyl tussen 10 en 20 uit elke 100 000 mans aan die siekte ly (Gitschier et al., 1984). Die feit dat 'n gebrek in plasma aan faktor VIII (en ook IX) in hemofilie resulteer, is 'n aanduiding dat direkte aktivering van faktor X na Xa deur die faktor VII-weefselfaktorkompleks nie voldoende vir normale hemostase is nie.

Die Northwick Park Heart Study het getoon dat faktor VIII-aktiwiteit in plasma verhoog met toenemende ouderdom en dat swartes hoër vlakke as blankes gehad het (Meade, 1984). Dieselfde studie het getoon dat die oorgangsjare en gebruik van kontraseptiewe steroïede nie faktor VIII-vlakke beïnvloed het nie. Vegetariërs in hierdie studie het dieselfde vlakke as nie-vegetariërs gehad, terwyl die rookgewoonte faktor VIII-vlakke verlaag het. Persone in hierdie studie wat aan die O-bloedgroep behoort het, het ook laer vlakke gehad. Dit wil dus voorkom asof faktore (ouderdom uitgesluit) wat faktor VII-aktiwiteit verhoog, geen of die teenoorgestelde effek op faktor VIII-aktiwiteit mag hê.

Faktor VIII-antigeen en Von Willebrandfaktor is verhoog tydens diabetes mellitus, veral as pasiënte reeds vaskulêre komplikasies of retinopatie vertoon (Coller et al., 1978; Gensini, 1979). Verhoogde faktor VIIIc is ook deur verskeie outeurs by diabetiese pasiënte aangetoon (Valdorphansen, 1967; Vergani et al., 1981), alhoewel Fuller et al. (1979) selfs verlaagde waardes by nie-insulienafhanklike diabetiese mans aangetoon het. Behandeling van diabetiese pasiënte met insulien of chloorpropamied het nie verhoogde faktor VIII-waardes in die studie van Mayne et al. (1970) verlaag nie.

Faktor IX (Christmas-faktor)

Faktor IX word ook antihemofiliefaktor B, plasmatromboplastien-komponent of plaatjeko-faktor 2 genoem. Faktor IX is 'n enkelketting-vitamiën K-afhanklike glikoproteïen met 'n MM van 57×10^3 (West, 1985). Dit bevat 17% koolhidrate en die γ -karboksieglutamiensuurresidu's wat in alle vitamiën K-afhanklike proteïene voorkom (Vermeer, 1984). West (1985) gee die sirkulerende konsentrasie van faktor IX as $4.0 \mu\text{g/ml}$ (70 nM) en die biologiese halfleeftyd as 1.0 dag aan.

Faktor IX word deur faktor XIa en die faktor VII-weefselfaktorkompleks na 'n dubbelkettingvorm, IXa geaktiveer. Faktor IXa aktiveer dan in die teenwoordigheid van kalsiumione, fosfolipiedmembraanoppervlakke en faktor VIII, faktor X na Xa (Jackson & Nemerson, 1980).

'n Gebrek aan faktor IX in plasma resulteer in die bloedingsiekte, hemofilie B. Egeberg (1963) het aangetoon dat faktor IX-vlakke van diabetes mellitus pasiënte verhoog is.

Faktor X (Stuart-Prowerfaktor)

Faktor X is in die verlede ook protrombokinase of outoprotrombien III genoem. Faktor X is 'n vitamiën K-afhanklike proteïen wat in die lewer gesintetiseer word. Dit het 'n MM van 57×10^3 tot 59×10^3 , 'n sirkulerende konsentrasie van $8 \mu\text{g/ml}$ (140 nM), en 'n biologiese halfleeftyd van 1.5 dae (Jackson & Nemerson, 1980; West, 1985).

Faktor X sirkuleer waarskynlik in 'n dubbelkettingvorm waar die twee kettings met disulfiedbande gebind is. Die ligte ketting bevat die γ -glutamiensuurresidu's wat faktor X aan fosfolipiede met behulp van kalsiumione bind. Die swaarketting bevat die proteolitiese aktiwiteit van faktor Xa. Na aktivering van X na Xa veroorsaak die disulfiedbande dat

altwee kettings aan die fosfolipiedoppervlak gekoppel bly (Jackson & Nemerson, 1980), en nie soos trombien, wegbeweeg nie. Soos reeds genoem, word faktor X deur faktor IXa en die faktor VII-weefselfaktorkompleks na Xa geaktiveer. Faktor Xa is verantwoordelik vir die omsetting van protrombien na trombien, in die reaksie wat reeds bespreek is.

Fuller et al. (1979) het verhoogde plasmavlakke van faktor X by insulienafhanklike diabetiese mans gerapporteer.

Die "kontakstelsel" van bloedstolling

Faktor XI, XII, prekallikreïen en hoë-molekulêre-gewig-kininogeen (HMG-K) vorm saam die sogenaamde "kontakstelsel" van bloedstolling, omdat hierdie faktore bloedstolling begin wanneer bloed *in vitro* aan sekere oppervlakke, soos byvoorbeeld glas, blootgestel word. Dit is nog onduidelik watter gebeure *in vivo* aanleiding tot die aktivering van die stelsel gee, maar blootstelling aan kollageen word as 'n moontlikheid genoem (Jackson & Nemerson, 1980).

Faktor XI (plasmatromboplastien-antecedent of PTA) is 'n molekule wat uit twee polipeptiedkettings bestaan en anders as die ander stollingsfaktore, twee aktiewe sentrums bevat. Dit het 'n MM van 124×10^3 tot 160×10^3 , 'n halfleeftyd van 2.5 dae en 'n sirkulerende konsentrasie van $4 \mu\text{g/ml}$ (25 nM) (Jackson & Nemerson, 1980; West, 1985).

Faktor XII (Hagemanfaktor) het 'n MM van 80×10^3 , 'n sirkulerende konsentrasie van $29 \mu\text{g/ml}$ (360 nM) en 'n halfleeftyd van 2.0 dae (West, 1985). Jackson & Nemerson (1980) noem dat faktor XII deur kallikreïen in twee stappe na twee aktiewe vorms gekataliseer kan word, 'n α -XIIa-vorm waarvan die MM nie verander nie, en 'n β -XIIa-vorm met 'n MM van 28×10^3 . Hierdie vorm kan nog prekallikreïen aktiveer, maar

is 'n swak aktiveerder van faktor XI. Heimark et al. (1980) het aangetoon dat ongeaktiveerde faktor XII die stollingskaskade kan inisieer wanneer dit met 'n oppervlak, byvoorbeeld kaolien, in aanraking kom.

Prekallikreïen (Fletcherfaktor) is 'n enkele polipeptiedketting met 'n MM van ongeveer 90×10^3 en 'n sirkulerende konsentrasie van $45 \mu\text{g}/\text{mL}$ (510 nM) (West, 1985). Prekallikreïen word deur faktor XIIa na kallikreïen, die aktiewe vorm, gekataliseer.

Hoë-molekulêre-gewig-kininogeen het 'n MM van 120×10^3 en 'n sirkulerende konsentrasie van $70 \mu\text{g}/\text{mL}$ (583 nM) (West, 1985).

Figuur 2.2.1 illustreer die resiproke aktivering van die faktore in die "kontakstelsel". Die vermoede is dat faktor XII op 'n oppervlak (glas in vitro of moontlik kollageen in vivo) adsorbeer, en dan vatbaar vir proteolise word. Daarna adsorbeer prekallikreïen en faktor XI in die teenwoordigheid van HMG-K op dieselfde oppervlak. Faktor XII word nou na XIIa geaktiveer en kataliseer faktor XI na XIa, en prekallikreïen na kallikreïen. Laasgenoemde kataliseer (positiewe terugkoppeling) op sy beurt weer die aktivering van faktor XII na XIIa (Jackson & Nemerson, 1980).

Pasiënte met 'n oorerflike gebrek aan een of meer van hierdie faktore is, met die uitsondering van faktor XI in sommige gevalle, nie bloeiers nie (West, 1985). Dit mag 'n aanduiding wees dat die "kontakstelsel" nie noodsaaklik is vir normale fisiologiese hemostase nie.

Christe et al. (1984b), het die "kontakstelsel" by diabetes mellitus pasiënte ondersoek en normale waardes vir faktor XII en HMG-K, maar verhoogde waardes vir prekallikreïen aangetoon. Verhoogde prekallikreïenvlakke is ook deur Patrassi et al. (1982) aangetoon, terwyl Deutsch et al. (1983) verlaagde prekallikreïen, maar normale faktor XII-waardes by sewe diabetiese pasiënte gerapporteer het.

2.2.4 INHIBERING VAN BLOEDSTOLLING

Daar bestaan nog onsekerheid oor al die meganismes wat bloedstolling en die vloeibaarheid van bloed beheer. Melding is reeds gemaak van die talle positiewe terugkoppelingsreaksies in die stollingskaskade, waar 'n geaktiveerde stollingsfaktor sy eie aktivering versnel. Daar bestaan egter ook verskeie meganismes wat die stollingsproses inhibeer en verseker dat bloed in intakte bloedvate vloeibaar bly. Hierdie meganismes betrek sirkulerende inhibeerders van stolling, en 'n ensiemsisteem wat fibrien, die uiteindelijke produk van stolling, vinnig uit die bloed verwyder. Die ensiemsisteem wat fibrien (en fibrinogeen) afbreek, bestaan uit plasminogeen, en verskeie ander proteïene wat plasminogeen inhibeer of aktiveer. Die sirkulerende inhibeerders van stolling wat tans bekend is, is antitrombin III, proteïen C, proteïen S en heparienko-faktor II (Conrad & Samama, 1986). Sommige produkte van stolling stimuleer in tipiese negatiewe terugkoppelingsmeganismes die sintese, vrystelling of aktivering van die inhibeerders of fibrinolitiese ensieme.

Die fisiologiese eienskappe en funksies van plasminogeen, antitrombin III en proteïen C sal vervolgens kortliks bespreek word.

Plasminogeen en fibrinolitiese aktiwiteit

Plasminogeen is die proteïen wat, nadat dit na aktiewe plasmien verander is, verantwoordelik is vir die proses van fibrinolise. Plasminogeen is 'n enkelketting-glikoproteïen met 'n MM van ongeveer 92×10^3 en 'n sirkulerende konsentrasie van ongeveer 10-15 $\mu\text{g/dl}$ (Lijnen, 1986; Witt, 1979). Dit word in die lewer, en moontlik ook in eosinofiliese selle in die beenmurg en in die niere (Witt, 1979) gesintetiseer. Figuur 2.2.4 toon aan hoe plasminogeen deur urokinase en weefseltipe-plasminogeenaktiveerder (t-PA) na 'n aktiewe dubbelkettingvorm-plasmien, gekataliseer word. Faktor XIa, XIIa en kallikreïen is swak

aktiveerders van plasminogeen, en het waarskynlik nie 'n belangrike fisiologiese funksie in dié verband nie. Die bakteriese ensiem, streptokinase, aktiveer plasminogeen deur daaraan te bind en die katalitiese sentrum bloot te stel. Streptokinase is in dié studie gebruik in die bepaling van plasminogeen.

Urokinase word in die vaskulêre endoteel en epiteelselle in die versamelbuis in die nier gesintetiseer, en in 'n onaktiewe vorm, pro-urokinase, gesekreter. Pro-urokinase word deur plasmien na aktiewe urokinase gekataliseer (Lijnen, 1986).

Die ander plasminogeenaktiveerder, t-PA, word uit vaskulêre endoteel tydens spanning, oefening en prosesse wat veranderinge in die deursnit van bloedvate veroorsaak, vrygestel (West, 1985). Dit word vinnig deur die lewer uit plasma verwyder, met die gevolg dat t-PA 'n halfleeftyd van slegs enkele minute het (Lijnen, 1986). Die meganisme van vrystelling is nie bekend nie. Cash (1978) het 'n neurohumorale meganisme voorgestel waarin 'n vrystellingshormoon endoteelselle stimuleer terwyl Comp & Esmon (1981) aangetoon het dat geaktiveerde proteïen C moontlik t-PA-vrystelling kan stimuleer. Fibrien verhoog die affiniteit van plasminogeen vir fibrien-gebonde t-PA, en verhoog sodoende die snelheid van plasminogeenaktivering deur t-PA (Lijnen & Collen, 1986). Binding van t-PA aan fibrien beskerm terselfdertyd geaktiveerde t-PA teen die effek van inhibeerders (Balkuv-Ulutin, 1986). t-PA sirkuleer òf in 'n vrye aktiewe vorm òf gebonde aan α_2 -antiplasmien en α_1 -antitripsien. Daar is 'n vermoede dat 'n sirkulerende inhibeerder van t-PA bestaan, wat tydens sommige patologiese toestande soos miokardiale infarksie kan verhoog, en deur geaktiveerde proteïen C geneutraliseer word (Lijnen, 1986).

Nadat plasminogeen na aktiewe plasmien verander is, breek dit fibrinogeen en fibrien stapsgewys af na die fibrinogeenafbraakprodukte, X, Y, D en E (Witt, 1979; West, 1985). Hierdie produkte kan, wanneer hulle konsentrasie in die bloed styg, hemostase inhibeer. Die X- en Y-fragmente inhibeer fibrienpolimerisering en saam met die D-frAGMENT inhibeer hulle waarskynlik ook plaatjie-aggregasie en die vorming van 'n

plaatjieprop (West, 1985). Dieselfde outeur wys daarop dat fibrien na 'n paar dae 'n weerstand teen plasmien ontwikkel, wat moontlik aan die funksie van α_2 -antiplasmien toegeskryf kan word. Laasgenoemde is 'n glikoproteïen met 'n MM van 70×10^3 en 'n sirkulerende konsentrasie van $7 \mu\text{g/dl}$, wat aan plasmien bind en dit sodoende binne sekondes inaktiveer (Witt, 1979; West, 1985). Nog 'n inhibeerder, 'n histidienryke glikoproteïen (HRG), kan die binding tussen plasminogeen en fibrien inhibeer, deurdat dit self aan plasminogeen bind (West, 1985). HRG het egter 'n groter affiniteit vir heparien, en inhibeer antitrombin III deur aan heparien te bind (Balkuv-Ulutin, 1986).

Die ensiemsisteem wat uit plasminogeen en al die "inhibeerders" en "aktiveerders" van plasminogeen bestaan, is dus deur middel van die sisteem se fibrinolitiese aktiwiteit (FA) verantwoordelik vir die verwydering van gevormde fibrien vanaf vaskulêre wande en uit die sirkulasie. Die gevolg is dat fibrienvorming en -afbraak in 'n staat van dinamiese ewewig verkeer. Onder normale toestande word die funksie van die ensiemsisteem so beheer dat geen netto fibrienopeenhoping in bloedvate plaasvind nie. 'n Versteuring in die beheer van die sisteem lei tot verhoogde of verlaagde FA. 'n Verlaagde FA mag aanleiding tot trombose gee, en mag moontlik ook 'n risikofaktor vir aterosklerose en koronêre hartvatsiekte wees (Balkuv-Ulutin, 1986).

FA word deur 'n groot aantal faktore beïnvloed. Meade et al. (1979) het met die Northwick Park Heart Study aangetoon dat FA afneem met toenemende ouderdom, tydens obesiteit en as gevolg van die rookgewoonte. Dieselfde studie het aangetoon dat FA verhoog tydens oefening, alkoholverbruik en die gebruik van orale kontraseptiewe middels. Anderson et al. (1981) het gerapporteer dat FA na veneuse afsluiting (90 mm Hg vir 20 min op armvene) laer by hiperlipoproteïenemiese proefpersone as kontroleproefpersone was, en dat normalisering van die lipoproteïenprofiel deur dieettherapie die FA nie verbeter het nie. Franz et al. (1986) het in Suid-Afrika, en Dischinger et al. (1980) in Amerika, aangetoon dat FA van swartes hoër as dié van blankes is. Dit is interessant dat sterk gegeurde voedsels soos uie (Menon et al., 1968), chili (Glatzel & Rüberg-Schweer, 1965), speserye

(Glatzel & Rüberg-Schweer, 1967) en kapsikum (Visudhiphan et al., 1982) FA verhoog. Fuller et al. (1979) het verlaagde FA by diabetes mellitus pasiënte gerapporteer.

Antitrombien III (heparienko-faktor)

Antitrombien III (AT III) is 'n glikoproteïen met 'n sirkulerende konsentrasie van 150 mg/l (2.5 μ M). Dit het 'n MM van ongeveer 65×10^3 , word deur die lewer gesintetiseer en deur die niere uitgeskei (Conrad & Samama, 1986; Jackson & Nemerson, 1980; West, 1985). AT III inhibeer hoofsaaklik trombien, faktor IXa, Xa en XIIa, deur stoïchiometries aan hierdie proteases te bind. Die reaksie word deur heparien, en in vivo ook deur ander gesulfateerde aminoglikane op die oppervlak van endoteelselle versnel (Conrad & Samama, 1986). Wanneer heparien aan AT III bind, verander die konformasie van die AT III-molekuul sodanig dat die reaktiewe arginienbindingsplek van AT III beskikbaar word vir binding aan proteases. Dit wil voorkom asof AT III-toegang tot faktor Xa beperk is wanneer laasgenoemde aan faktor V en fosfolipiede gebind is (Jackson & Nemerson, 1980; West, 1985).

Verlaagde vlakke sirkulerende AT III (50% van "normaal"), word met herhaalde episodes van trombose geassosieer. Verlaagde vlakke mag as gevolg van 'n oorgeërfde toestand voorkom en verhoog met koudadienterapie, 'n warfarin-antikoagulant (Zucker et al., 1976). Verlaagde vlakke mag egter ook ontstaan as gevolg van 'n verhoogde verbruik, terwyl verhoogde vlakke moontlik 'n verdedigingsmeganisme teen trombose reflekteer (Conrad & Samama, 1986). AT III-vlakke verlaag met toenemende ouderdom by mans (moontlik net AT III-aktiwiteit), is laer by vrouens tydens hulle vrugbare jare, is verhoog tydens hiperlipoproteïenemie, en is verlaag of normaal in pasiënte met koronêre hartvatsiekte (Conrad & Samama, 1986). Franz et al. (1986) het aangetoon dat AT III-vlakke van plattelandse en stedelike swartes hoër as dié van blankes is, en skryf dit aan genetiese faktore toe.

Gomperts et al. (1977) het aangetoon dat AT III-aktiwiteit afneem na 'n maaltyd ryk aan versadigde vetsure, in "normale" proefpersone, nefrotiese en sommige familiële hipercholesterolemiese pasiënte. In 'n opvolgstudie het Zucker et al. (1979) aangetoon dat 'n maaltyd ryk aan onversadigde vetsure of koolhidrate nie hierdie effek het nie.

Die resultate oor AT III-vlakke in diabetes mellituspatiënte is teenstrydig. Zucker et al. (1979) kon nie verskille tussen tien pasiënte en kontroleproefpersone aantoon nie, terwyl Banerjee et al. (1974) verlaagde vlakke en Corbella et al. (1979), en Masperi et al. (1980), verhoogde vlakke gerapporteer het.

Proteïen C

Proteïen C is 'n vitamien K-afhanklike glikoproteïen met 'n MM van 62×10^3 , en wat in die lewer gesintetiseer word (Stenflo, 1976; Stenflo, 1984). Proteïen C sirkuleer as 'n onaktiewe simogeen met 'n konsentrasie van 4 mg/l (Conrad & Samama, 1986). Dit word deur trombien, selfs in die afwesigheid van kalsiumione, na 'n aktiewe vorm gekataliseer. Hierdie reaksie word in vivo 'n duisend keer in die teenwoordigheid van kalsiumione, fosfolipiede en 'n ko-faktor, trombomodulien, versnel. Trombomodulien kom op die oppervlak van endoteelselle voor. Dit bind trombien in 'n 1:1-kompleks, wat dan proteïen C aktiveer. Daar bestaan onsekerheid of proteïen C 'n akute-fase proteïen is. Salonen et al. (1984) meen op grond van verhoogde proteïen C-vlakke na weefselbeskadiging, dat dit wel 'n akute-fase proteïen is, terwyl Vigano et al. (1984) aangetoon het dat dit nie 'n akute-fase proteïen is nie.

Geaktiveerde proteïen C het 'n antistollingseffek deurdat dit faktor Va en VIIIa inhibeer in 'n proteolitiese, kalsiumafhanklike reaksie in die teenwoordigheid van 'n fosfolipiedoppervlak en 'n ko-faktor. Die ko-faktor is proteïen S, nog 'n vitamien K-afhanklike proteïen (Stenflo, 1984). Geaktiveerde proteïen C het egter ook 'n invloed op fibrinolise,

deurdat dit die vrystelling van t-PA stimuleer (Comp & Esmon, 1981). 'n Gebrek aan proteïen C verhoog die risiko vir trombusvorming (Manucci & Vigano, 1982). Omdat proteïen C en S beide vitamien K-afhanklike proteïene is, sal orale antistollingsterapie wat vitamien K inhibeer, ook dalings in die aktiwiteit van hierdie twee proteïene veroorsaak.

Dit blyk dat proteïen C-vlakke in plasma nie deur ouderdom of geslag beïnvloed word nie, en dat dit verhoog is by pasiënte met koronêre hartvatsiekte (Conrad & Samama, 1986). Vigano et al. (1984) het verhoogde proteïen C-vlakke by insulienafhanklike- en nie-insulienafhanklike diabetes mellituspasiënte gerapporteer.

2.3 ABNORMALE HEMOSTASE, ATEROSKLEROSE, EN KORONÊRE HARTVATSIEKTE

2.3.1 ALGEMENE INLEIDING

Niewiarowski & Rao (1983) definieer aterosklerose as 'n vaskulêre siekteproses wat deur veelvuldige patogene faktore veroorsaak word. Dit begin tydens die kinderjare en produseer dekades later letsels wat bloedvate mag afsluit en tot die kliniese simptome van byvoorbeeld koronêre hartvatsiekte (KHS) en miokardiale infarksie (MI) mag lei. Die letsels begin aanvanklik met 'n verdikking in die intima van bloedvate en versprei, as gevolg van sellulêre en molekulêre patogene prosesse van differensiasie, proliferasie, matriksvorming (sekresie), infiltrasie en akkumulasie van onder andere proteoglikane en lipiede, na die media van bloedvate. Die letsels word in verskillende stadia waargeneem as vetterige stroke, veselagtige plaak en saamgestelde letsels (McMillan, 1985). Na jare se intensiewe navorsing bestaan daar min twyfel dat

verhoogde bloedlipiede (veral totale bloedcholesterol en laedigtheidslipoproteïen-cholesterol, wat byvoorbeeld familieel of as gevolg van verkeerde eetgewoontes kan verhoog), verhoogde bloeddruk, die rookgewoonte, gebrek aan oefening, obesiteit en spanning ("stress"), van die vernaamste risikofaktore vir die ontwikkeling van aterosklerose is.

Daar is tans nie 'n enkele volledige hipotese oor die ontstaan van aterosklerose en KHS wat al die risikofaktore in volle besonderhede kan verklaar nie (Kadish, 1979; Meade, 1984). Oliver (1983) noem dat slegs ongeveer die helfte van die insidensie van KHS met die klassieke risikofaktore geassosieer word. Byvoorbeeld, die lipiedinfiltrasiehipotese verklaar nie waarom sommige persone met aterosklerose en verhoogde bloedcholesterolvlakke nie KHS ontwikkel nie (Meade, 1981). Dit verklaar ook nie waarom individuele persone (O'Connor, et al., 1984), en bevolkingsgroepe soos die Skotte (Oliver, 1981), wat nie uitermate hiperlipidemies is nie, nie teen KHS beskerm is nie. Nuwe ontwikkelinge in die veld van aterosklerosenavorsing het getoon dat die trombotiese komponent (of abnormale hemostasemeganismes) 'n belangrike rol in die patogeneese van aterosklerose en KHS mag speel (Ulutin, 1986). Hierdie trombotiese komponent betrek onder andere 'n abnormale plaatjiefunksie, 'n verhoogde bloedviskositeit, en 'n hiperkoaguleerbare staat.

2.3.2 BLOEDPLAATJIES EN ATEROSKLEROSE

Bloedplaatjies het 'n erkende, goed gedokumenteerde rol in arteriële en veneuse trombusvorming. Die bydrae van plaatjies tot die inisiëring en ontwikkeling van aterosklerose is minder duidelik (Moore, 1985). Packam & Mustard (1986) en Sinzinger (1986) wys in resente oorsigte daarop dat abnormale plaatjiefunksie, veral in areas met versteurde bloedvloei, moontlik vaskulêre endoteelbeskadiging kan veroorsaak. Verder is plaatjies betrokke by die vorming van murale trombi in 'n reaksie op endoteelbesering. Die chemiese stowwe, byvoorbeeld plaatjiegroefaktor

en tromboksane, wat deur geaktiveerde plaatjies vrygestel word, het mitogeniese eienskappe, wat saam met die bogenoemde meganismes aanleiding mag gee tot die patogenese van aterosklerose. Omdat plaatjiefunksie nie in die onderhawige studie gemeet is nie, sal die meganismes waardeur plaatjies die patogenese van aterosklerose beïnvloed, nie verder bespreek word nie. Dit moet egter onthou word dat plaatjies meestal saam met die stollingsfaktore 'n trombus vorm, en dat die twee sisteme nie funksioneel geskei kan word nie.

2.3.3 BLOEDVISKOSITEIT EN ATEROSKLEROSE

Daar is outeurs wat meen dat die patogenese van aterosklerose en KHS nie verklaar kan word sonder om die rheologie van bloed, en die vervormbaarheid van rooibloedselle in aanmerking te neem nie (Simpson, 1984; Turitto, 1982). 'n Abnormale verhoogde viskositeit van bloed word met aterosklerose en verskeie van die risikofaktore van aterosklerose geassosieer. Lowe et al. (1980) het aangetoon dat pasiënte met KHS 'n hoër bloedviskositeit as kontroleproefpersone het. Bloedviskositeit is ook verhoog in pasiënte met MI (Gordon et al., 1974), in hipertensiewe pasiënte (Letcher et al., 1981), in rokers (Ditenfass, 1975), in pasiënte met perifere vaskulêre siekte en retinopatie (Ditenfass & Kammer, 1977) en in pasiënte met diabetes mellitus (Barnes et al., 1977). Dit is onlangs aangetoon dat vegetariërs, wat volgens Burr et al. (1982) 'n laer risiko vir KHS het, 'n laer bloedviskositeit as nie-vegetariërs het (Ernst, 1986). Dit is interessant dat 'n verhoogde inname van visolie, wat na bewering 'n beskermende effek teen KHS het (Dyerberg et al., 1978), bloedviskositeit na 7 weke kon verlaag (Woodcock et al., 1984).

Bloedviskositeit word hoofsaaklik deur die aantal rooibloedselle (gepakte selvolume of hematokrit), en al die bloedproteïene, maar veral fibrinogeen, bepaal. As gevolg van sy molekulêre vorm is fibrinogeen se bydrae tot viskositeit buite verhouding groot in vergelyking met sy konsentrasie (Turitto, 1982). In die studies wat in die vorige paragraaf

genoem is, het fibrinogeenvlakke, waar dit gemeet is, saam met bloedviskositeit verhoog.

Daar is min direkte gegewens dat 'n verhoging in bloedviskositeit en veranderde bloedvloei tot trombo-emboliese toestande of aterosklerose aanleiding kan gee. Bloed is nie 'n Newtoniese vloeistof waarvan die viskositeit by verskillende skuifspannings konstant bly nie. Die viskositeit van bloed daal as die skuifspanning styg. Die effek van 'n veranderde viskositeit sal dus in die verskillende dele van die sirkulasie, as gevolg van verskillende skuifspannings, verskil (Turitto, 1982). Bykomend tot 'n moontlike direkte effek van verhoogde viskositeit mag die verhoogde fibrinogeenvlakke (wat waarskynlik tot verhoogde viskositeit bygedra het), vir waargenome assosiasies tussen verhoogde viskositeit en die risikofaktore van KHS verantwoordelik wees. Die direkte verwantskap tussen bloeddruk en bloedviskositeit (Letcher et al., 1981) mag ook tot bogenoemde assosiasies bydra.

2.3.4 HIPERKOAGULEERBAARHEID EN ATEROSKLEROSE

Vir die doel van hierdie bespreking word hiperkoaguleerbaarheid gedefinieer as 'n toestand wat gekenmerk word deur 'n verhoogde aktiwiteit of konsentrasie van een of meer van die stollingsfaktore en/of 'n verlaagde aktiwiteit of konsentrasie van die natuurlike inhibeerders van stolling en/of 'n onderdrukking van fibrinolitiese aktiwiteit.

Daar bestaan min twyfel dat 'n hiperkoaguleerbare staat, gekombineer met lokale stilstand van bloed, die hooforsaak van veneuse trombusvorming is (Thomas, 1985). Daar is minder duidelikheid oor die rol van 'n hiperkoaguleerbare staat in die ontwikkeling van aterosklerose en akute komplikasies van die siekte in die arteriële sisteem. Daar is ook nie duidelikheid of 'n verbetering van hiperkoaguleerbaarheid die genese of regressie van aterosklerose sal beïnvloed nie (Breddin, 1986). Bewyse van 'n verwantskap tussen 'n hiperkoaguleerbare staat en

aterosklerose, KHS en MI, asook bewyse dat die verwantskap waarskynlik oorsaaklik is, en die moontlike meganismes waardeur 'n hiperkoaguleerbare staat aterogenese kan beïnvloed, sal vervolgens bespreek word.

Die eerste moontlike bewyse van 'n assosiasie tussen hiperkoaguleerbaarheid en KHS is die waarneming dat koronêre trombose in 95% van gevalle met akute gelokaliseerde MI voorkom (Davies et al., 1976), en in 74% van gevalle van skielike dood aan hartsiekte (Davies & Thomas, 1984). Arteriële trombi kom ook saam met gevorderde ateroskleroseletsels (Chandler et al., 1974) en "geskeurde" plaak (Bouch & Montgomery, 1970) voor. Verder is fibrien een van die hoofkomponente van ateroskleroseletsels (Haust et al., 1965; Smith & Staples, 1981).

Die tweede bewys van die moontlike rol van 'n hiperkoaguleerbare staat in KHS kom van prospektiewe epidemiologiese studies. Die bekendste is die Northwick Park Heart Study in Brittanje, wat aangetoon het dat by die 109 uit 'n totaal van 1511 blanke mans tussen 40 en 64 jaar wat binne die eerste vyf jaar 'n eerste groot KHS-aanval beleef het, verhoogde faktor VIIc (koagulantaktiwiteit) en verhoogde plasmafibrinogeenvlakke tydens die begin van die studie beter voorspellers as selfs verhoogde bloedcholesterol van 'n aanval was (Meade et al., 1986). Hierdie resultate, veral in verband met fibrinogeen, word ook deur die studies van Wilhelmsen et al. (1984) en Stone & Thorp (1985) ondersteun. Daar was aanduidings in hierdie studies dat die assosiasie tussen die rookgewoonte en KHS, waarskynlik toe te skryf is aan rook se nadelige invloed op plasmafibrinogeenvlakke.

Verskeie kliniese studies het 'n hiperkoaguleerbare staat by pasiënte met KHS of MI gedemonstreer. Smith (1986) waarsku dat MI-resultate versigtig geïnterpreteer moet word, omdat sommige van die stollingsfaktore, byvoorbeeld fibrinogeen, faktor VIII en die protease-inhibeerders α_2 -makroglobulien en α_1 -antitripsien, akute-fase proteïene is wat as gevolg van die infark kon styg. Lowe et al. (1980) het egter aangetoon dat pasiënte met meer gevorderde KHS, waarvan twee of drie bloedvate reeds afgesluit was, betekenisvol hoër fibrinogeenkonsentrasies

as pasiënte met slegs een afgeslote bloedvat, of gesonde kontroleproefpersone gehad het. Die resultate van Sugrue et al. (1985) ondersteun ook die verwantskap tussen KHS en 'n hiperkoaguleerbare staat. In hierdie studie is heterosigotiese familiële hipercholesterolemiese pasiënte met en sonder KHS met mekaar vergelyk. Daar was geen betekenisvolle verskil in die serumlipiede van die twee groepe nie, maar dié pasiënte met KHS se plasmafibrinogeen en faktor VIII-waardes was betekenisvol hoër as pasiënte sonder demonstreerbare KHS.

Die epidemiologiese en kliniese studies illustreer dus duidelik 'n verwantskap tussen 'n hiperkoaguleerbare staat en KHS. Alhoewel hierdie studies, en die algemene epidemiologiese verspreiding van die stollingsfaktore (Meade et al., 1977; Meade, 1984), 'n oorsaaklike verwantskap suggereer, is daar nie sekerheid of 'n hiperkoaguleerbare staat aterogenese kan iniseer of die ontwikkeling daarvan bevorder nie. Die moontlikheid bestaan dat die hiperkoaguleerbare staat die gevolg van aterosklerose mag wees.

'n Paar waarnemings ondersteun die hipotese dat die verwantskap oorsaaklik is. Die eerste is dat 'n versteurde hemostase, gekenmerk deur 'n hiperkoaguleerbare staat, by jong diabetiese pasiënte voorkom voordat kardiovaskulêre komplikasies ingetree het (Corbella et al., 1979; Fuller et al., 1979). Die vaskulêre komplikasies van diabetes mellitus word waarskynlik deur verskeie versteurings tydens die siekte veroorsaak (Banga & Sixma, 1986), maar die teenwoordigheid van fibriendeposering in en om mikrovaskulêre letsels (Banerjee et al., 1973) is 'n aanduiding dat hiperkoaguleerbaarheid ook 'n bydrae lewer. Daar is ook in verskeie studies met diabetiese pasiënte aangetoon dat die versteuring in stollingsparameters groter in pasiënte met gevestigde komplikasies is (Davis et al., 1985; Gensini et al., 1979). Indien dit aangetoon kan word dat hiperkoaguleerbaarheid relatief vinnig by diabetes mellituspasiënte deur byvoorbeeld beter kontrole van die siekte verbeter of genormaliseer kan word, voordat veranderinge in aterosklerose kan plaasvind, mag dit beteken dat die hiperkoaguleerbare staat 'n oorsaak en nie gevolg van die komplikasies is nie. Hierdie moontlikheid is in die huidige studie ondersoek (kyk hoofstuk 6).

Nog 'n waarneming wat op 'n oorsaaklike verband mag dui, is dat fibrien in ontwikkelende ateroskleroeseletsels teenwoordig is (Smith & Staples, 1981). Hierdie outeurs het aangetoon dat die lipoproteïene in ateroskleroeseletsels deur fibrien gebind is, en vrygestel kan word deur fibrinolitiese ensieme. Die fibrien in die ateroskleroeseletsels is moontlik afkomstig van fibrinogeen wat in die ekstravaskulêre spasie in "lek" (Dvorak et al., 1985), en daar moontlik na fibrien verander word, waarna dit laedigheds-lipoproteïene (LDL) bind en nog fibrinogeen en ander stollingsfaktore "vasvang" of sekwestreer, om sodoende 'n al groterwordende effek te skep (Smith & Staples, 1981).

Bogenoemde dui reeds gedeeltelik op 'n moontlike meganisme waardeur verhoogde fibrinogeenkonsentrasies tot aterosklerose kan aanleiding gee. Kadish (1979) se hipotese oor hierdie meganisme is dat murale fibrien, wat nie vinnig genoeg deur fibrinolitiese aktiwiteit verwyder word nie, die gedrag van die endoteelselle van bloedvate in so 'n mate verander dat die selle uitermate deurlaatbaar word en as nidus dien vir verdere fibriendeposering en plaatjie-aggregasie, wat later tot ateroskleroeseletsels kan lei. Hy noem dat hoëvetdiëte wat LDL verhoog, fibrinolitiese aktiwiteit onderdruk. Hierdie hipotese is versoenbaar met die meeste van die risikofaktore van KHS, omdat fibrinolitiese aktiwiteit deur die risikofaktore verlaag word.

Niewiarowski & Rao (1983) en Smith (1986) het Kadish (1979) se hipotese uitgebrei, en lê veral klem op die vermoë van fibrien (Porter & Hawn, 1947) en trombien (Chen & Buchanan, 1975) om selgroei te stimuleer. Die proliferasie van gladdespierselle word as die belangrikste stap van aterogenese beskou (Smith, 1986). Binding van plaatjies aan fibrien, en vrystelling van plaatjiegroEIFaktore mag ook verder tot selgroei en die ontwikkeling van letsels bydra. Smith (1986) meen dat fibrien selproliferasie stimuleer deur 'n raamwerk te verskaf waarlangs selle kan migreer, en deur fibronektien, wat selmigrasie en seladhesie stimuleer, te bind. Sy noem dat die fibrienafbraakprodukte, wat in die intima teenwoordig is, mitogenese en kollageensintese kan stimuleer, leukosiete mag aantrek en endoteeldeurlaatbaarheid en vaskulêre tonus kan

verander. In gevorderde letsels mag fibrien betrokke wees in die binding van LDL en die opeenhoping van lipiede.

Meade (1981) en Meade et al. (1986), verklaar faktor VII as risikofaktor vir die ontwikkeling en akute komplikasies van aterosklerose op grond van die feit dat 'n verhoging in die konsentrasie van verskeie stollingsfaktore, faktor VII se koagulantaktiwiteit sal verhoog, veral na die α -VIIa-vorm, wat tussen 50 en 150 keer meer aktief as faktor VII self is. Saam met weefselfaktor, wat volgens Prydz (1986) vrygestel word as 'n sellulêre respons op 'n hele aantal stimuli, versnel geaktiveerde faktor VII die aktivering van faktor X 16×10^3 keer, met die gevolg dat die snelheid van trombien-, en eventueel ook fibrienproduksie toeneem. Meade et al. (1986) wys daarop dat die gebruik van estrogene faktor VII en die risiko vir KHS en beroerte, in 'n dosisafhanklike manier, parallel verhoog. Hy noem verder as bewyse vir faktor VII se betrokkenheid by KHS, die feit dat vetinname faktor VII-aktiwiteit verhoog, en dat faktor VII-aktiwiteit verlaag is by swartes wat 'n besondere lae voorkoms van KHS het.

Dit blyk dus dat abnormale hemostase 'n belangrike risikofaktor vir die ontwikkeling van aterosklerose en KHS mag wees. Dit laat die vraag ontstaan of hierdie risikofaktor, soos verhoogde cholesterolkonsentrasies, ook deur die dieet beïnvloed kan word.

2.4 DIEET, KORONÊRE HARTVATSIEKTE EN HEMOSTASE

2.4.1 INLEIDING

Die invloed van dieet op die ontwikkeling, voorkoming en behandeling van aterosklerose en koronêre hartvatsiekte (KHS), is 'n onderwerp wat

die afgelope paar dekades intensiewe navorsing, besprekings, argumente en teenstrydige standpunte uitgelok het. Die dieetbehandeling van die konvensionele risikofaktore vir KHS, en die invloed van dieet op plaatjiefunksie sal kortliks bespreek word. Daarna sal die beskikbare literatuur oor die invloed van dieet op die stollingsfaktore in meer besonderhede bespreek word. Moontlike meganismes waardeur dieet, en dieetvesel in besonder, die stollingsfaktore mag beïnvloed, sal in 2.5 voorgestel word.

2.4.2 DIEET EN DIE KONVENTSIONELE RISIKOFAKTORE VIR KHS

Resente oorsigartikels (Oliver, 1982; Rossouw, 1983; Samuel et al., 1983) toon dat navorsing en huidige aanbevelings oor dieet en KHS hoofsaaklik konsentreer op maatreëls wat bloedcholesterolvlakke, en veral LDL-vlakke verlaag, wat obesiteit behandel en voorkom, en wat hipertensie verminder. Gegrand op bewyse van epidemiologiese, kliniese en gekontroleerde eksperimentele studies, behels hierdie maatreëls dat persone met 'n risiko vir KHS en wat 'n Westerse tipe dieet volg, hulle dieet na die sogenaamde "versigtige" of "prudent"-dieet (U.S. Senate Select Committee on Nutrition and Human Needs, 1977) moet verander.

Die beginsels van die "versigtige" dieet is kortliks dat energie-inname in so 'n mate moet verminder of beperk word, dat obesiteit behandel of voorkom word; totale vetinname moet van 'n Westerse vlak van ongeveer 40-45% van energie-inname na ongeveer 30% verlaag word; vetinname moet so verander word dat die poli-onversadigde/versadigdevetsuurverhouding (P/V-verhouding) na een of meer verhoog, wat beteken dat slegs ongeveer 10% van die totale energie-inname in die vorm van versadigde vetsure, en 10% of meer in die vorm van poli-onversadigde vetsure moet wees; koolhidraatinname moet verhoog word om ongeveer 50% van die totale energie te lewer, en die algemene aanbeveling is dat ongeveer 90% van die koolhidrate in onverfynde, komplekse vorm of as "natuurlike" suikers ingeneem moet word; die inname van sukrose en ander eenvoudige

suikers moet dus beperk word en dieetveselinname verhoog word; daaglikse cholesterolinname, wat tussen 400 en 800 mg in 'n Westerse tipe dieet is, behoort nie 300 mg te oorskry nie, en natriumchloriedinname moet beperk word tot ongeveer 5 g/dag in 'n poging om dieetgeïnduseerde hipertensie te verbeter.

Die laer vetdiëte word ook deur ander gesaghebbende organisasies ter voorkoming van KHS aanbeveel (Royal College of Physicians of London and British Cardiac Society, 1976). Diëte met 'n nog laer vetinhoud (20-25% van totale energie-inname as vet) word algemeen vir die behandeling van hiperlipiedemie gebruik (Havel & Kane, 1982).

Daar is nog onduidelikheid oor sommige van die meganismes waardeur hierdie dieetveranderinge tot verlaagde bloedcholesterolvlakke en 'n laer risiko vir KHS lei. Daar is byvoorbeeld ook nog nie ooreenstemming oor presiese hoeveelhede dieetcholesterol wat toegelaat moet word nie, moontlik omdat individue se reaksie op dieetcholesterol geneties bepaal word (Quintão et al., 1971), en ook deur ander dieetfaktore, soos die P/V-verhouding (Schonfeld et al., 1982), beïnvloed word. 'n Verlaging in vetinname, verhoging in P/V-verhouding en dieetveselinname, het waarskynlik afsonderlik en gesamentlik voordelige effekte op baie van die risikofaktore.

Die aanbevelings van die "versigtige" dieet is prakties uitvoerbaar. Walker (1983) het byvoorbeeld aangetoon dat 'n paar eenvoudige dieetveranderinge die vetinhoud van Britse diëte drasties kan verminder sonder om Britse eetgewoontes ingrypend te verander. Daar is egter outeurs wat meen dat alhoewel die "versigtige" dieet die eerste rasonale stap in die behandeling van hiperlipiedemiese pasiënte is, veralgemening van hierdie dieetbenadering vir die algemene publiek prematuur is (Samuel et al., 1983). Goldstein & Brown (1986) het in hulle voordrag tydens die oorhandiging van die Nobelprys op 9 Desember 1985 vir hulle werk op die LDL-reseptor genoem dat 'n plasma-LDL-konsentrasie van 25 mg/dl (0.65 mmol/l) voldoende is om liggaamselle van cholesterol te voorsien. Hulle spekuleer dat 'n LDL-C-konsentrasie van 25 - 60 mg/dl (0.65 - 1.55 mmol/l), wat met 'n totale cholesterolkonsentrasie van

110-150 mg/dl (2.84-3.88 mmol/l) ooreenstem, moontlik die "normale" fisiologiese konsentrasie vir die mens is. Om hierdie lae waardes in 'n Westerse samelewing te bereik, sal 'n nog groter verlaging in vetiname, veral versadigde vetsuuriname, en 'n groter verhoging in dieetveselinname vereis. Dit is twyfelagtig of so 'n hoëvesel, laevetdieet vir die meeste Westerlinge aanvaarbaar gaan wees. Alhoewel dit nie die primêre doel van die huidige studie was nie, is die aanvaarbaarheid van 'n hoëvesel, laevetdieet en die effekte van veranderinge in vet-, cholesterol- en dieetveselinnames ook op serumlipiede in die studies wat in hoofstuk 4 tot 9 gerapporteer word, ondersoek.

2.4.3 DIEET EN PLAATJIEFUNKSIE

Die lae voorkoms van KHS onder bevolkingsgroepe soos die Eskimo's wat groot hoeveelhede vis inneem (Bang & Dyerberg, 1980; Dyerberg et al., 1978), en die beskermende effek wat selfs lae gereelde visiname vir Westerlinge teen KHS bied (Kromhout et al., 1985), het die aandag op die invloed van visolie op bloedcholesterolvlakke en plaatjiefunksie gevestig.

Visolies is ryk aan die omega-3-poli-onversadigde vetsure, eikosapentanoïese suur ($C_{20}:5 \omega-3$), dokosapentanoïese suur ($C_{22}:5 \omega-3$) en dokosaheksanoïese suur ($C_{22}:6 \omega-3$). Hierdie vetsure het, soos die omega-6-poli-onversadigde vetsure wat in plantolies voorkom, cholesterolverlagende eienskappe (Phillipson et al., 1985), en bied moontlik langs hierdie weg beskerming teen die ontwikkeling van aterosklerose, en moontlik ook as gevolg van hulle invloed op prostaglandien (PG)-metabolisme (Dyerberg, 1986).

Wanneer plaatjies aan kollageen van beskadigde endoteelselle in bloedvate heg, word die granule-inhoud van plaatjies vrygestel en sekreter plaatjies onder andere die prostaglandiene, PGG_2 , PGH_2 en tromboksaan A_2 (TXA_2). Hierdie prostaglandiene versnel plaatjie-aggregasie en die

plaatjievrrystellingsreaksie. TXA_2 het bykomende vaatvernouende effekte. Die beskadigde bloedvatwand self vorm die prostaglandien, prostasiklien (PGI_2), wat plaatjiehegting aan die endoteel en plaatjie-aggregasie inhibeer. PGI_2 het ook bykomende vaatverwydende effekte (Mustard et al., 1980; Vermeylen et al., 1983).

Beide TXA_2 en PGI_2 word uit aragidonsuur ($\text{C}_{20:4} \omega-6$) gesintetiseer. Aragidonsuur word as fosfolipiede in selmembrane gestoor en kan as sodanig in die dieet ingeneem word of in die liggaam uit dieetlinoleïensuur ($\text{C}_{18:2} \omega-6$) gesintetiseer word. Die dieetinname van vetsure bepaal in 'n groot mate watter vetsure as fosfolipiede in membrane gestoor word, en die beskikbaarheid van die vetsuurvoorlopers is 'n snelheidsbeperkende faktor vir PG-sintese (Martin, C.R., 1985). Dyerberg et al. (1978) het aangetoon dat 'n verhoogde visinname tot gevolg het dat fosfolipiede in plaatjiemembrane meer eikosapentanoïese en dokosaheksanoïese sure, en minder aragidonsuur bevat.

Daar is 'n hipotese dat die balans tussen TXA_2 en PGI_2 in vivo die hemostatiese en trombotiese neiging, en sekondêr ook die ontwikkeling van aterosklerose beïnvloed (Gryglewski, 1980; Moncada et al., 1976). Die hipotese oor die meganisme van die voordelige effek van die $\omega-3$ -vetsure (Dyerberg, 1986) berus op die beginsel dat hierdie vetsure oorsprong gee aan die prostaglandiene van die 3-reeks, en nie soos die $\omega-6$ -vetsure aan prostaglandiene van die 2-reeks nie. Dit is aangetoon dat TXA_3 minder pro-aggregerend en vaatvernouend as TXA_2 is (Needleman et al., 1979), terwyl PGI_3 net so anti-aggregerend en vaatverwydend as PGI_2 is (Nidy & Johnson, 1978). Vorming van TXA_3 en PGI_3 , en inhibering van die sintese van TXA_2 en PGI_2 , sal dus tot 'n antitrombotiese effek lei. Hierdie hipotese is bevestig in 'n studie van Knapp et al. (1986) wat aangetoon het dat die daaglikse inname van 10 g eikosapentanoïese suur deur pasiënte met aterosklerose, TXA_2 -sintese verminder en TXA_3 -sintese verhoog het. Dyerberg (1986) wys egter daarop dat die hoeveelheid eikosapentanoïese suur wat benodig word om bogenoemde veranderinge in die prostaglandienmetabolisme te bewerkstellig, meer is as die hoeveelheid wat in epidemiologiese studies beskermende effekte teen KHS getoon het. Hy noem dat ander moontlike

meganismes, soos die vorming van veranderde leukotreïene tydens die inflammatoriese proses, veranderinge in rooibloedselmembrane en vervormbaarheid van rooibloedselle, verlaagde bloedviskositeit, verlaagde sistoliese bloeddruk en verhoogde antitrombien III-konsentrasies tydens visinname, waarskynlik ook tot die beskermende effek van visolie teen KHS bydra.

In hierdie studie is die invloed van 'n verhoogde dieetveselinname op verskeie fisiologiese veranderlikes ondersoek. Besondere moeite is gedoen om die inname van vis in die verskillende studies so min moontlik te verander, sodat bogenoemde effekte uitgeskakel kon word.

Verskeie werkers het in kort- en langtermynstudies, *in vitro* en *in vivo*, die effek van ander dieetvette, en ook van bloedlipiede, op plaatjiefunksie en trombusvorming ondersoek. Daar is nie ooreenstemming oor veral *in vitro*-resultate nie, waarskynlik as gevolg van verskillende tegnieke wat gebruik is. Hornstra (1977) wys daarop dat die inname van versadigde vetsure, *in vivo* trombotiese gevolge het, terwyl onversadigde vetsure teen trombusvorming beskerming verleen. Dit wil voorkom asof dié effekte hoofsaaklik as gevolg van effekte op plaatjiefunksie is, maar 'n invloed van dieetvette op die stollingsfaktore kan nie uitgesluit word nie.

2.4.4 DIEET EN STOLLINGSFAKTORE

Die idee dat bloedstolling en trombusvorming deur die dieet beïnvloed mag word, is nie nuut nie. Verskeie studies oor die effek van vetinname op die stollingsproses is voor 1960 gedoen (Fullerton et al., 1953; O'Brien, 1955), maar ongelukkig met metodes wat resultate moeilik interpreteerbaar in terme van veranderinge in spesifieke stollingsfaktore maak.

Die outeur se belangstelling oor 'n moontlike invloed van dieetvesel op bloedstolling is geprikkel tydens eksperimente waarin dieetvesel se hipocholesterolemiese effek by rotte ondersoek is (Vorster, 1984). Tydens hierdie eksperimente is waargeneem (ongepubliseerde resultate) dat bloed van rotte wat hoëveseldiëte gevoer is, langer geneem het om te stol as bloed van rotte wat 'n laeveseldieet gevoer is. Dieetvesel was die enigste veranderlike in hierdie rotte se dieet, en bloed is na 'n 12-uurvasperiode getrek, wat die invloed van ander nutriënte, of die akute effek van dieetvesel op vetabsorpsie tydens 'n maaltyd as moontlike verklaring uitgeskakel het.

Hierdie waarneming het die vraag laat ontstaan of die gebruiklike dieet, en die inname van dieetvesel in besonder, een van die determinante van die konsentrasie of aktiwiteit van die stollingsfaktore is.

Alhoewel daar min inligting beskikbaar is, is daar tog aanduidings in die literatuur dat dieetvesel en dieetvet stollingsfaktore mag beïnvloed. Van die eerste waarnemings is deur Britse geneeshere gemaak, wat aangetoon het dat hoëveseldiëte (supplementering van hospitaaldiëte met koringsemels en vervanging van witbrood met volgraanbrood), die voorkoms van na-operatiewe veneuse trombose dramaties laat afneem het (Frohn, 1976; Latto, 1976). Dit is bekend dat vegetariërs meer dieetvesel as nie-vegetariërs inneem (Bingham, 1985), en Haines et al. (1980) het aangetoon dat plasmafaktor VII- en II-aktiwiteit aansienlik laer by vegetariërs as nie-vegetariërs was. Die verskille kon nie toegeskryf word aan verskille in ouderdom, obesiteit of die rookgewoonte nie. Fibrinogeen- en faktor VIII-konsentrasies het nie betekenisvol tussen die vegetariese en nie-vegetariese groepe verskil nie. Dieetveselinname is egter nie die enigste verskil tussen vegetariese en nie-vegetariese diëte nie. Sommige vegetariese diëte mag ook 'n laer vetinhoud hê (Vorster, 1987). Dit is dus moeilik om 'n afleiding oor 'n spesifieke nutriënt se effek uit studies met vegetariërs te maak.

Epidemiologiese studies in Wallis, waaraan 711 mans deelgeneem het (Fehily et al., 1982; Yarnell et al., 1983), het aangetoon dat plasmafibrinogeen, wat chemies gemeet is, 'n betekenisvolle negatiewe

korrelasie met die inname van graanvesel gehad het. In die studie van Fehily et al. (1982) is die dieetinligting van 134 mans met 7-dae geweegde rekords verkry, en in die studie van Yarnell et al. (1983) is die inligting by 670 mans met behulp van 'n vraelys bekom. In beide hierdie studies word 'n assosiasie slegs met graanvesel, en nie totale dieetvesel nie, gerapporteer. In 'n opvolgstudie het Fehily et al. (1986) egter aangetoon dat plasmafibrinogeenkonsentrasies van 201 gesonde proefpersone nie verskil het tydens die volg van 'n hoë- en 'n laegraanveseldieet nie. Die proefpersone het egter fibrinogeenwaardes binne die normale grense gehad, wat waarskynlik moeilik is om te verlaag.

Dit is bekend dat 'n verhoogde konsentrasie en/of aktiwiteit van verskeie stollingsfaktore tydens diabetes mellitus voorkom (Jones & Peterson, 1981b). Koepp & Hegewisch (1981) het aangetoon dat 'n daaglikse inname van 0.45 g/kg guargom ('n jelveselisoalaat) vir vier weke, plasmafibrinogeenkonsentrasies in 7 uit 10 diabetiese kinders, van 'n gemiddelde konsentrasie van 313 mg/dl na 263 mg/dl laat daal het. In 'n oorkruisstudie met 11 nie-insulienafhanklike (NIDDM)- en 10 insulienafhanklike (IDDM)-diabetiese proefpersone, het Simpson et al. (1982) aangetoon dat 'n verandering van 'n lae- na 'n hoëveseldieet, faktor VII- en X-aktiwiteit by die NIDDM-proefpersone betekenisvol laat daal het. Die IDDM-proefpersone het betekenisvolle laer faktor VIII (antigeen) konsentrasies tydens die hoëveseldieet gehad. Geen betekenisvolle veranderinge het by enige van die twee groepe in fibrinogeenkonsentrasies voorgekom nie.

Miller et al. (1986a) het die assosiasie tussen dieet en sommige stollingsfaktore ondersoek. Hierdie outeurs kon nie 'n invloed van dieet op fibrinogeenkonsentrasies aantoon nie, maar het wel aangetoon dat faktor VII-konsentrasie deur proteïeniname beïnvloed word, terwyl faktor VII-koagulantaktiwiteit deur vetiname beïnvloed word. Hulle het 'n verhoogde faktor VII-aktiwiteit binne 12 uur na 'n verhoogde vet-, maar nie koolhidraatinname nie, waargeneem. Faktor VII-aktiwiteit was met 'n volgehoue verhoogde vetiname twee keer hoër as tydens 'n laevetdieet. Hulle resultate toon dat faktor VII-aktiwiteit waarskynlik deur die voorafgaande postprandiale chilomikronemie tydens hoëvetiname

veroorzaak is. Dit is reeds genoem dat Gomperts et al. (1977) en Zucker et al. (1979) aangetoon het dat die inname van versadigde vetsure antitrombien III-aktiwiteit verlaag, terwyl die inname van die langketting-onversadigde vetsure wat in visolies voorkom, met verhoogde antitrombien III-vlakke geassosieer word (Dyerberg, 1986). Dit wil dus voorkom asof dieetfaktore wat bloedcholesterol beïnvloed, sommige van die stollingsfaktore in dieselfde rigting mag verander.

Die daling in plasmafibrinogeenkonsentrasies wat by pasiënte waargeneem word wat met hipolipiedemiese diëte (Elkeles et al., 1980; Simpson et al., 1983) of met hipolipiedemiese medikasie (Dormandy et al., 1974; Pickart & Thaler, 1980) behandel word, suggereer dat stollingsfaktore moontlik indirek deur dieetvesel beïnvloed mag word, omdat dit bloedlipiede verlaag. Pickart & Thaler (1980) toon in 'n literatuurontleding aan dat faktore wat die vrye vetsure (VVS) van plasma, of die VVS/albumienverhouding verhoog, ook plasmafibrinogeenkonsentrasies verhoog. Hulle stel die hipotese dat VVS fibrinogeensintese stimuleer, en dat faktore wat fibrinogeenvlakke en eventueel ook bloedviskositeit en die mikrosirkulasie van bloed beïnvloed, dit as gevolg van effekte op plasma-VVS uitoefen.

Uit die voorafgaande is dit duidelik dat, alhoewel die invloed van dieet en spesifieke nutriënte op die konsentrasie of aktiwiteit van die stollingsfaktore nog grootliks onbekend is, daar wel aanduidings is dat stollingsfaktore se konsentrasies en/of aktiwiteite deur Westerse tipe diëte, wat met 'n verhoogde inname van totale energie, dierlike proteïene, versadigde vetsure en verfynde koolhidrate, en 'n verlaagde inname van totale koolhidraat en dieetvesel geassosieer word, beïnvloed mag word.

Nie een van die gerapporteerde studies oor die invloed van dieet op bloedstolling of stollingsfaktore, het volledige dieetinnames gerapporteer nie. Dit is dus moeilik om 'n afleiding te maak oor presies watter dieetfaktore stollingsparameters beïnvloed.

Die hipotese word hier gestel dat verwestering van die dieet, en veral 'n verlaging in dieetveselinname, stollingsfaktore se konsentrasies en/of

aktiwiteite kan verhoog, en dat die effek omkeerbaar is met 'n verhoogde dieetveselinname. Moontlike meganismes waardeur 'n Westerse dieet en verlaagde dieetveselinname stollingsfaktore se konsentrasies en aktiwiteite kan beïnvloed, word in hoofstuk 2.5 voorgestel. Die hipotese dat dieet stollingsfaktore beïnvloed, is in die eksperimentele gedeelte van hierdie studie getoets, en resultate word in hoofstuk 4 tot 9 gerapporteer.

2.5 MOONTLIKE MEGANISMES WAARDEUR DIEET STOLLINGSFAKTORE MAG BEÏNVLOED

2.5.1 INLEIDING

Daar word nie 'n omvattende hipotese wat die invloed van dieet op stollingsfaktore se aktiwiteit of konsentrasie kan verklaar in die literatuur geformuleer nie. Enkele outeurs wat die effek van sekere nutriënte op stolling ondersoek het, het meganismes voorgestel wat uit waargenome resultate voortgespruit het.

Koepp & Hegewisch (1981) het byvoorbeeld die verlaagde fibrinogeenkonsentrasies wat hulle in diabetiese kinders met guargominname aangetoon het, aan 'n moontlike effek van 'n verlaagde glukagonsekresie toegeskryf. Pickart & Thaler (1980) se hipotese is dat sirkulerende vrye vetsure (VVS) fibrinogeensintese stimuleer. Miller et al. (1986a) meen dat dieetproteïen die sintese van die stollingsfaktore mag beïnvloed, terwyl negatiefgelaaide lipoproteïenpartikels sommige faktore in die stollingskaskade mag aktiveer.

Dit is onwaarskynlik dat 'n enkele meganisme vir die invloed van alle nutriënte op alle stollingsfaktore verantwoordelik sal wees. Dit is selfs moontlik dat meer as een meganisme by die sintese en sekresie van 'n spesifieke faktor betrokke mag wees, terwyl 'n ander meganisme

byvoorbeeld vir die abnormale aktivering van 'n faktor in plasma verantwoordelik mag wees. Miller et al. (1986a) se resultate met faktor VII het byvoorbeeld 'n aanduiding verskaf dat 'n spesifieke faktor se konsentrasie en aktivering deur aparte nutriënte en meganismes beïnvloed mag word. Die uiteindelijke effek van die dieet mag dus 'n balans tussen verskeie nutriënte en meganismes verteenwoordig.

Die sintese van die meeste stollingsfaktore vind hoofsaaklik in die lewer plaas. Nutriënte wat die sintese en konsentrasie van stollingsfaktore beïnvloed, sal dus waarskynlik lewerfunksie verander. Die aktivering van die stollingsfaktore vind in die sirkulasie plaas. Indien hierdie proses deur die dieet beïnvloed word, sal dit moontlik deur die soort en konsentrasie van sirkulerende nutriënte bepaal word. Dit is egter ook moontlik, soos in die geval van die vitamien K-afhanklike stollingsfaktore, dat 'n faktor in 'n vorm gesintetiseer en gesekreter word wat nie in die sirkulasie geaktiveer kan word nie.

Die moontlike meganismes waardeur dieet, en spesifiek dieetvesel, die stollingsfaktore mag beïnvloed, wat hier voorgestel en vervolgens in meer besonderhede bespreek sal word, is 'n invloed van dieetvesel op insuliensensitiwiteit, 'n effek van die verhoogde produksie en absorpsie van die kortkettingvetsure (KKVS) wat met 'n verhoogde dieetveselinname geassosieer word, en 'n invloed van dieetvesel op vitamien K-beskikbaarheid.

2.5.2 VERANDERING VAN INSULIENSENSITIWITEIT

Die vermoede dat 'n veranderde insulienfunksie by 'n abnormale sintese, sekresie of aktivering van sommige stollingsfaktore betrokke mag wees, spruit uit die waarneming dat onbehandelde of swak gekontroleerde insulienafhanklike diabetes mellitus pasiënte, sowel as nie-insulienafhanklike diabetiese pasiënte wat dikwels verhoogde insulienvlakke, maar 'n insulienweerstand het (Kahn, 1985), verhoogde

stollingsfaktore en verlaagde fibrinolitiese aktiwiteit (Jones & Peterson, 1981b) vertoon. Die hipotese word hier gestel dat 'n relatiewe insuliengebrek op sellulêre vlak tot 'n verhoogde sintese van sommige stollingsfaktore, maar veral fibrinogeen, kan bydra. Die meganisme is moontlik indirek, deurdat metaboliese veranderinge as gevolg van die insuliengebrek, en veral 'n verhoogde produksie van vrye vetsure (VVS), die lewer tot 'n verhoogde fibrinogeensintese kan stimuleer. Pickart & Thaler (1980) het die literatuur opgesom wat bewyse lewer dat verhoogde VVS met verhoogde plasmafibrinogeenvlakke geassosieer word.

'n Paar waarnemings in die literatuur ondersteun die hipotese dat die metaboliese veranderinge as gevolg van 'n relatiewe insuliengebrek met 'n hiperkoaguleerbare staat geassosieer word. Antoniadis & Westmoreland (1976) het 'n prokoagulantfraksie wat uit menslike serum berei is en hoofsaaklik uit faktor 1Xa-X1a bestaan het vir verskillende rotmodelle ingespuut en dan onder andere stolyd, protrombientyd en plasmafibrinogeenkonsentrasies gemeet. Plaatjietellings is gedoen en trombotiese effekte met lig- en elektronmikroskopie gemoniteer. Hulle resultate het getoon dat die trombotiese effekte van die prokoagulantfraksie verhoog was in 48-uurvastende, diabetiese en oorgewigrotte, asook in rotte wat VVS-infusies ontvang het. Gesonde rotte en rotte met 'n normale gewig het nie op die fraksie gereageer nie. 'n Inspuiting van glukose in die vastende rotte en insulien in die diabetiese rotte, het die trombotiese effekte van die fraksie verhoed. Die outeurs noem dat al die rotmodelle wat trombotiese neigings vertoon het, 'n algehele of relatiewe insuliengebrek gehad het. Hulle verklaar die trombotiese neiging op grond van die waarskynlike verhoogde VVS wat in die rotmodelle voorgekom het. Verhoogde bloedcholesterol- en -triasielgliserolwaardes is nie met die trombotiese neiging by hierdie rotte geassosieer nie.

Nog 'n waarneming wat die hipotese mag ondersteun, is die besondere hoë plasmafibrinogeenkonsentrasies wat deur Rylance et al. (1986) vir uremiese diabetiese pasiënte met chroniese renale versaking gerapporteer is. Uremie word deur Kahn (1985) as een van die siektetoestande genoem

wat insulienweerstand, wat deur 'n verminderde aantal reseptore op selmembrane gekenmerk word, veroorsaak.

Die moontlikheid van 'n direkte effek van insulien op die beheer van fibrinogeensintese, kan nie uitgeskakel word nie. Regoeczi (1974) het die hipotese gestel dat die beheer van fibrinogeensintese moontlik op die vlak van onderdrukking van sintese plaasvind. Die invloed van insulien op proteïensintese deur hepatosiete van kuikenembrio's in 'n serum- en hormoonvrye medium, wat deur Liang & Grieninger (1981) en Grieninger et al. (1983) gerapporteer is, mag moontlik 'n aanduiding van 'n direkte insulieneffek op fibrinogeensintese wees.

Die bogenoemde outeurs het aangetoon dat die hepatosiete 'n wye spektrum van proteïene, onder andere albumien, fibrinogeen, transferrien, lipoproteïene, α -antitripsien, α -globulien M, plasminogeen en α_2 -makroglobulien in hulle chemies-gedefinieerde medium gesintetiseer het. Albumien, wat aanvanklik 50% van die proteïene beslaan het, se sintese het van $22.7 \pm 0.9 \mu\text{g/ml/dag}$ op die eerste dag, na $0.20 \pm 0.02 \mu\text{g/ml/dag}$ op die vierde dag gedaal. Fibrinogeensintese was op die eerste dag $1.6 \pm 0.2 \mu\text{g/ml/dag}$ en het nie afgeneem oor die volgende drie dae nie. Sintese op die vierde dag was $1.5 \pm 0 \mu\text{g/ml/dag}$. Nadat insulien by die medium gevoeg is, het albumiensintese dramaties toegeneem. Fibrinogeen- en plasminogeensintese het egter eers na die tweede dag begin verhoog, en 'n stimulerende effek op fibrinogeensintese het 'n tien keer hoër insulienkonsentrasie (35 nM) vereis as die 3,5 nM wat albumiensintese maksimaal (dertigvoudig) verhoog het. Die outeurs meen dat die verhoogde insulienkonsentrasies wat benodig was om fibrinogeensintese te stimuleer, nie 'n verminderde sensitiviteit van die hepatosiete teenoor insulien verteenwoordig het nie, omdat hierdie insulienkonsentrasie albumiensintese viervoudig bly verhoog het. Maar Gavin et al. (1974) het met menslike limfosiete in kulture, aangetoon dat 'n blootstelling van die selle vir 5 tot 16 uur aan 'n 10^{-9} M insulienkonsentrasie, die aantal reseptore op selmembrane verlaag het. Dit is dus moontlik dat 'n insulienweerstand vir die waargenome verhoging in fibrinogeensintese deur die kuiken-hepatosiete verantwoordelik kon wees. Dit verklaar egter nie waarom die hepatosiete in die afwesigheid

van insulien in die kultuurmedium, 'n konstante hoeveelheid fibrinogeen bly sintetiseer het nie, behalwe as die selle aanvanklik klein hoeveelhede insulien bevat het. Liang & Griener (1981) het net die meganisme van die insulien-effek op albumiensintese ondersoek, en met DNA-metings aangetoon dat die verhoogde sintese nie as gevolg van 'n verhoogde aantal hepatosiete was nie. Immunofluoressensie-studies het ook getoon dat al die selle van die begin af albumien gesintetiseer het. Kinetiese studies en die gebruik van 'n transkripsieblokkeerder, aktinomisien D, het aangetoon dat insulien die de novo-sintese van albumien, aanvanklik deur 'n invloed op 'n na-transkripsionele proses, en later op transkripsie, verhoog het. Die moontlikheid dat insulien 'n inhiberende invloed op fibrinogeensintese het, moontlik as gevolg van 'n effek op proteïensintese of veranderde metabolisme, en dat 'n relatiewe gebrek aan insulien die inhibisie ophef en sintese stimuleer, kan ondersoek word deur hepatosiete vir langer periodes as wat Liang & Griener (1981) gedoen het, te monitor.

Indien die hipotese korrek is dat 'n relatiewe insuliengebrek tot 'n verhoogde sintese van veral fibrinogeen lei, dan behoort verwestersing van 'n dieet, wat tot verhoogde sirkulerende insulienvlakke en moontlike insulienweerstand lei, plasmafibrinogeenvlakke te verhoog. Die langtermynverhoogde inname van dieetvesel, wat daarvoor bekend is dat dit insuliensensitiwiteit verhoog (kyk 2.1.3), behoort dan verhoogde fibrinogeenvlakke te laat daal. Dieetvesel mag dus moontlik teen 'n trombotiese neiging beskerming bied deurdat dit insuliensensitiwiteit deur middel van langtermynmeganismes verhoog. Indien sirkulerende VVS trombotiese neigings verhoog, sal dieetveselinname ook as gevolg van korttermyn-effekte voordelig wees, omdat dit as gevolg van 'n stadiger vertering van voedsel en absorpsie van nutriënte die absorptiewe fase verleng en die vorming van VVS tydens die na-absorptiewe fase verminder (Jenkins et al., 1980).

2.5.3 VERHOOGDE KKVS-PRODUKSIE

Die moontlikheid dat dieetvesel bloedstolling deur 'n verhoogde produksie en absorpsie van kortkettingvetsure (KKVS) beïnvloed, is op hierdie stadium nog net spekulatief. Dit is reeds genoem dat verhoogde sirkulerende vrye vetsure (VVS) met verhoogde plasmafibrinogeenkonsentrasies geassosieer word (Pickart & Thaler, 1980). Carlson et al. (1978) het byvoorbeeld aangetoon dat die intraveneuse infusie van verskeie vetsure, en ook die langketting-onversadigde vetsure, aragidonsuur en homo-gammalinoleensuur, asook sommige prostaglandiene, fibrinogeensintese by konyne verhoog. VVS het egter ook 'n akute effek op trombusvorming, waarskynlik as gevolg van effekte op plaatjiefunksie (Hornstra, 1973). Dié trombotiese effek word deur die kettinglengte en graad van versadiging van die vetsuur beïnvloed. Hornstra (1973) noem dat die samestelling van dieetvet die samestelling van vet in liggaamselle bepaal, en daarom ook die tipe vetsure wat tydens lipolise vrygestel word sal beïnvloed.

Die moontlikheid dat KKVS, wat vanaf die fermentasie van sellulose in die dikserm afkomstig is, die stoltyd van bloed beïnvloed, is al in 1968 deur Malhotra, 'n geneesheer in Indië, genoem (Malhotra, 1968). Hy het aangetoon dat bloed van mans van Udaipur in Noord-Indië verlengde stoltye gehad het, en sagte jellie-agtige stolsels gevorm het, in vergelyking met die bloed van mans van Madras in Suid-Indië, wat korter stoltye en ferm, kompakte stolsels gevorm het. Hy kon nie die verskille aan faktore soos serumlipiede, rookgewoontes en oefening toeskryf nie, en het tot die gevolgtrekking gekom dat verskille in die dieetgewoontes van die proefpersone vir die verskille in die stoltye van die bloed verantwoordelik was. Die mans van Udaipur het 75 g vet per dag in die vorm van melk en ghee ingeneem. Die mans van Madras het daaglik gemiddeld net 7 g vet, hoofsaaklik as saadolie, ingeneem. Die mans van Udaipur het egter baie meer koring, blaargroentes en peulgroentes, en baie minder rys, vleis en vis as die mans van Madras ingeneem. Malhotra noem dat die mans van Udaipur hoofsaaklik kortkettingvetsure, en die mans van Madras hoofsaaklik langkettingvetsure ingeneem het. Verder

noem hy dat die asynsuur wat vanaf die sellulose in die dieet van die mans van Udaipur in die dikderm gevorm word, tot die sintese van kortkettingvetsure in vetweefsel sal lei.

Die moontlikheid moet oorweeg word dat die KKVS wat na fermentasie van dieetvesel in die dikderm geabsorbeer word en na die lewer vervoer word (kyk 2.1.2 en 2.1.3), lewerfunksie en dus ook die sintese van die stollingsfaktore beïnvloed. Die lewer verwyder propionaat en butiraat volledig uit die sirkulasie (Demigné et al., 1986). Propionaat is kwantitatief waarskynlik die belangrikste, omdat in verhouding meer propionaat gevorm word en die meeste butiraat waarskynlik deur die kolonselle self gemetaboliseer word (Cummings, 1985b). Anderson & Bridges (1984) het met rot-hepatosiete getoon dat propionaat glukoneogese geïnhibeer en glikolise gestimuleer het (kyk 2.1.3). Dit is basies dieselfde effek as wat insulien op lewerfunksie het (Martin, C. R., 1985). Propionaat mag die sintese van stollingsfaktore moontlik as gevolg van hierdie metaboliese veranderinge in die lewer beïnvloed. Sover vasgestel kan word, is die invloed van propionaat op die sintese van proteïene deur hepatosiete nog nie ondersoek nie.

2.5.4 VERANDERING IN VITAMIE K-BESKIKBAARHEID

Burkitt (1985) het die mening uitgespreek dat vitamien K se beskikbaarheid moontlik deur 'n verhoogde dieetveselinname beïnvloed kan word. 'n Afname in vitamien K-beskikbaarheid mag veroorsaak dat die vitamien K-afhanklike stollingsfaktore, faktor II, VII, IX, X, proteïen C, S, M en Z (Olson, 1984; Suttie, 1985) in onaktiewe vorms gesekreter word. Die faktore sal dan normale immunologiese, maar verlaagde koagulantaktiwiteit vertoon (Olson, 1984; West, 1985).

Die 2-metiel-1,4-naftokinoonverbindings wat op die 3-posisie 'n poli-isoprenoïedgroep bevat, het almal vitamien K-aktiwiteit. Hierdie verbindings is ko-faktore vir 'n mikrosomale karboksilase wat die na-

translasionele omsetting van glutamielresidu's na γ -karboksieglutamielresidu's in proteïene kataliseer (Suttie, 1985). Die enigste bekende funksie van die γ -karboksieglutamielresidu's is kalsiumbinding, en die stollingsfaktore met hierdie residu's neem almal deel aan die kalsiumafhanklike aktivering van onaktiewe stollingsfaktore in die teenwoordigheid van negatiefgelaaide fosfolipiedoppervlakke (kyk 2.2). Daar is nog onsekerheid oor die presiese molekulêre aksie van vitamien K. Die vermoede is dat vitamien K in die lewer na 'n aktiewe vorm, vitamien K-hidrokinoon, deur NAD(P)H-dehidrogenase, of 'n vitamien K-reduktase gereduseer word. Die vitamien K-hidrokinoon tree dan as ko-faktor op vir die karboksilase wat glutamielresidu's na γ -karboksieglutamielresidu's verander, deur moontlik die waterstof op die γ -posisie van die glutamielresidu's vir karboksilering te "merk". In dié proses word vitamien K-hidrokinoon self deur epoksidase in die teenwoordigheid van suurstof, na vitamien K-epoksied verander. Die epoksied word deur vitamien K-epoksiedreduktase weer na vitamien K verander (Suttie, 1985; Vermeer, 1984). Koumarienderivate, wat bloedstolling inhibeer, inhibeer waarskynlik vitamien K-reduktase en epoksiedreduktase. Die beskikbaarheid van vitamien K-hidrokinoon word dus beperk, met die gevolg dat die karboksilering van glutamielresidu's geïnhibeer word en 'n onaktiewe proteïen gesekreteer word (Vermeer, 1984).

Vitamien K is 'n vetoplosbare vitamien waarvan die voedingstofbehoefte nog nie bekend is nie (De Wijn & Hekkens, 1985). Olson (1984) bereken 'n behoefte van 2 $\mu\text{g/kg/dag}$, waarvan 50% deur mikrobies in die dikderm voorsien word. Vitamien K, wat in voedsel soos groen blaargroentes, aartappels, plantolies en lewer voorkom, word uit die dunderm saam met vette met behulp van galsoute geabsorbeer (Olson, 1984). Tabak is een van die rykste bronne van vitamien K, en 'n gedeelte word vlugtig tydens die rookproses en kan deur die slymvliese geabsorbeer word (Olson, 1984).

Daar is verskeie moontlike meganismes waardeur dieetvesel vitamien K-beskikbaarheid kan beïnvloed. Dieetvesel mag eerstens die absorpsie van vitamien K vertraag of verminder as gevolg van binding en sekwestrasie

van galsoute (Eastwood & Mowbray, 1976), en die verhoogde uitskeiding van galsoute (Story, 1986). Tweedens mag dieetvesel die metabolisme van die mikro-organismes in die dikderm verander (Roth & Leitzmann, 1985). Saam met die ander effekte wat dieetvesel op die inhoud en funksie van die dikderm het (kyk 2.1.2), mag dieetvesel die produksie en/of absorpsie van vitamien K verminder. Olson (1984) noem dat obstruksie van die galblaas, verskillende wanabsorpsiesindrome, asook die gebruik van antibiotika wat mikro-organismes in die dikderm dood, verlaagde konsentrasies van die vitamien K-afhanklike stollingsfaktore veroorsaak. Sover vasgestel kon word, is die invloed van 'n verhoogde dieetveselinname op vitamien K-beskikbaarheid nog nie ondersoek nie.

HOOFSTUK 3

METODES

3.1 VOORBEREIDENDE STUDIES

3.1.1 METING VAN GEBRUIKLIKE NUTRIËNTINNAMES

OPSOMMING

'n Frekwensievraelys wat die gebruiklike nutriëntinnames van proefpersone van verskillende bevolkingsgroepe in Suid-Afrika kan meet, is ontwikkel. Die vraelys bestaan uit 90 items en neem 30-45 minute om te voltooi. Die vraelys se herhaalbaarheid is by 18 blankes, en die betroubaarheid daarvan by 'n totaal van 51 blankes, kleurlinge, Indiërs en swartes getoets. Die resultate het getoon dat die vraelys veral gemiddelde nutriëntinnames van groepe proefpersone bevredigend kan meet, mits porsiegroottes duidelik aan proefpersone geïllustreer word en 'n ervare persoon die kodering uitvoer. Die ontwikkeling, toetsing en gebruik van die vraelys is in 1985 by die XIIIe internasionale voedingskongres in Brighton, Engeland, voorgedra. Die vraelys word deur navorsingsgroepe van die Suid-Afrikaanse Mediese Navorsingsraad en die Universiteit van Stellenbosch gebruik en is deur 'n navorsingsgroep van die Universiteit van Oxford aangevra vir gebruik in 'n studie in Zimbabwe.

INLEIDING

In studies waar die invloed van dieetfaktore op die fisiologie van proefpersone ondersoek word, is dit belangrik om die gebruikelike nutriëntinname van proefpersone so noukeurig moontlik te meet. Die betroubare meting van nutriëntinnames tydens vry-lewende (nie-metaboliese) toestande, het egter besondere probleme. Daar is verskeie moontlike tegnieke, elk met sy eie voor- en nadele (Elwood & Bird, 1983; Fehily, 1983; Todd et al., 1983). Die presiese weegmetode, waar alle bestanddele voor die voorbereiding van voedsel, asook die oneetbare dele en klaarvoorbereide voedsel geweeg word (Fehily, 1983), is waarskynlik die betroubaarste metode. Dit is egter geweldig tydrowend, stel hoë eise aan, en vereis besondere samewerking van die proefpersone. Die moontlikheid bestaan ook dat proefpersone hulle eetgewoontes kan verander om weegprosedures te vereenvoudig. Die 24-uurherroepmetode word dikwels gebruik en kan, wanneer dit deur 'n opgeleide persoon toegepas word, betroubare resultate lewer (Eyberg, 1985). Dit gee egter net voedselinnames vir 'n spesifieke dag en reflekteer nie noodwendig die gebruikelike inname van 'n proefpersoon nie. Daarom is besluit om 'n frekwensievraelys, wat die gebruikelike voedsel- en nutriëntinnames van proefpersone van al die Suid-Afrikaanse bevolkingsgroepe sal meet, te ontwikkel en die geldigheid daarvan te toets.

METODES

Ontwikkeling van die frekwensievraelys

'n Voorlopige lys is saamgestel van die verskillende voedsels en geregte wat algemeen in Suid-Afrika geëet word. Die lys is na 'n groot aantal (200) blanke huisvrouens in Potchefstroom vir kommentaar gestuur. Literatuur is geraadpleeg (Beyers et al., 1979; Lubbe, 1971; Manning et al., 1974; Mia, 1984) en loodseksperimente is op lede ($n = 2$ tot 10) van die swart-, kleurling- en Indiërbevolkingsgroepe gedoen, om voedsels en geregte wat hulle gereeld eet by die lys te voeg. Die vraelys is daarna hersien deurdát alle voedsels en geregte in groepe ingedeel is. Daar is seker gemaak dat al die items op die vraelys deur die plaaslike voedseltabelle en rekenaarprogram (Gouws & Langenhoven, 1981; 1986) ontleed kan word. Hierdie vraelys is op 'n groep van 20 blankes en 10 swartes toegepas om seker te maak dat dit verstaanbaar is en om enige ander probleme te identifiseer. Die vraelys is na dr. Michael Burr en Ann Fehily (Epidemiologiese Eenheid, Mediese Navorsingsraad, Cardiff, Wallis) vir kommentaar gestuur. Die finale vraelys is daarna saamgestel. Dit bestaan uit 4 bladsye met 90 items; dit is beskikbaar in Engels en Afrikaans; dit neem 30-45 minute om te voltooi; vrae oor bygevoegde suikrose-inname is gedupliseer om betroubaarheid te toets; aparte vrae oor die totale inname van vleis, vrugte en groente is ingesluit om met individuele items in hierdie afdelings te korreleer; 'n afdeling vrae oor voedselsupplemente is ook ingesluit; die lys bevat kolomme waarin hoeveelhede (porsiegroottes) en frekwensie van inname (per dag, week, maand of "selde") ingevul moet word. Die Afrikaanse weergawe van die vraelys word in bylaag 2 gegee. Die informasie oor voedselinname moet op aparte kodeervorms gekodeer word, waarna dit met 'n rekenaarprogram, gebaseer op plaaslike voedselsamestellingstabelle (Gouws & Langenhoven 1981; 1986), ontleed kan word om nutriëntinnames te verkry. Die rekenaarprogram is deur die Suid-Afrikaanse Mediese Navorsingsraad (Tygerberg) ontwikkel en in die Fisiologie laboratorium

van die PU vir CHO aangepas om gemiddeldes vir groepe en persentasies van aanbevole hoeveelhede te gee.

Toetsing van die vraelys

Herhaalbaarheid

Die herhaalbaarheid van die vraelys is getoets deurdat 18 damestudente die vraelys vrywillig op twee verskillende geleenthede, met 'n 6-weektussenperiode, ingevul het. Die studente is nie met die eerste geleentheid ingelig dat hulle die vraelys later weer sou moes invul nie. Porsiegroottes is met behulp van voedselmodelle geïllustreer. Die gemiddelde nutriëntinname wat die vraelys tydens die twee geleenthede gemeet het, met persentasieverskille, word in tabel 3.1.1 gegee.

Geldigheid (betroubaarheid)

Om die geldigheid of betroubaarheid van die vraelys te toets, is resultate van nutriëntinnames wat met die vraelys by huisvrouens gemeet is, vergelyk met resultate wat met 7-dae geweegde rekords by dieselfde vrouens verkry is. Twintig blanke-, kleurling- en swart-, en 10 Indiërhuisvrouens het vrywillig aan die toetsprosedure deelgeneem. Die proefpersone het al die sosiale klasse in elke groep verteenwoordig, met die voorvereiste dat hulle 'n geweegde voedselrekord kon uitvoer en opskryf. 'n Veldwerker vir elke bevolkingsgroep is opgelei om die vraelys te implementeer en om proefpersone die weeg- en

opskryfprosedures te leer. Die helfte van die proefpersone in elke groep het eerste die vraelys ingevul en die ander helfte het met die 7-dae geweegde rekords begin. Proefpersone is van 'n kombuis skaal, maatbeker en maatlepels voorsien. Proefpersone het ook 'n instruksieboekie (in Afrikaans, Engels of Tswana) vir die opskryf van die geweegde rekord ontvang. Voedsel is geweeg net voordat dit geëet is. Elke proefpersoon is deur die betrokke veldwerker ten minste drie keer tydens die 7-dae weegperiode besoek. Kodering van die vraelys en geweegde rekord is deur dieselfde kodeerder gedoen. Die persentasieverskille tussen die twee metodes word in tabel 3.1.2 gegee.

TABEL 3.1.1 DIE HERHAALBAARHEID VAN DIE FREKWENSIEVRAELYS

Gemiddelde gebruiklike nutrientinname (n = 18)	Eerste meting		Tweede meting		% verskil
	Gem	Sa	Gem	Sa	
Totale energie (MJ)	7.1	2.5	7.0	1.6	1.4
Totale proteien (g)	76.5	27.9	72.7	23.5	5.0
Plantproteien (g)	14.3	6.2	14.1	4.8	1.4
Dierlike proteien (g)	62.1	25.4	58.5	22.0	5.8
% Energie : proteien	18.2		17.7		2.7
Totale vet (g)	78.1	31.3	72.2	17.3	7.6
Versadigde vet (g)	28.9	11.3	27.1	7.8	6.6
Mono-onversadigde vet (g)	29.0	12.7	26.3	6.9	9.3
Poli-onversadigde vet (g)	16.1	9.0	14.7	3.5	8.7
P/V-verhouding*	0.56		0.55		1.8
% Energie : vet	41.6		39.3		5.5
Cholesterol (mg)	302.6	97.8	273.0	109.7	9.8
Totale koolhidrate (g)	175.9	85.6	183.8	70.3	4.5
Dieetvesel (g)	10.7	4.1	10.1	3.4	5.6
Dieetvesel (g/1000 kJ)	1.5		1.5		0.0
Sukrose (g)	61.4	41.1	73.1	58.4	19.9
% Energie : koolhidrate	41.9		44.7		6.7
Kalsium (mg)	392.6	132.1	438.8	166.4	11.8
Yster (mg)	9.9	2.6	9.7	2.7	2.0
Magnesium (mg)	177.0	45.5	172.4	48.5	2.6
Fosfor (mg)	914.0	252.9	902.1	240.5	1.3
Kalium (g)	2.2	0.6	2.1	0.7	4.8
Natrium (g)	1.5	0.8	1.4	0.4	6.6
Sink (mg)	13.4	5.3	12.9	5.1	3.7
Koper (mg)	1.26	0.34	1.29	0.33	2.4
Vitamiën A (RE)	1103.9	803.5	1181.8	1024.0	7.1
Tiamien (mg)	0.94	0.28	1.01	0.34	7.4
Riboflaviën (mg)	1.34	0.47	1.33	0.47	0.7
Nikotienasuur (mg)	16.5	5.7	15.4	4.5	6.7
Vitamiën B6 (mg)	1.21	0.32	1.17	0.38	3.3
Folienasuur (µg)	159.2	36.33	149.4	49.65	6.2
Vitamiën B12 (µg)	7.0	4.3	6.7	5.1	4.3
Askorbiensuur (mg)	75.2	26.1	71.5	35.6	4.9

* P/V-verhouding : Poli-onversadigde vetsure / versadigde vetsure

TABEL 3.1.2 PERSENTASIE VERSKILLE IN NUTRIËNTINNAMES TYDENS METINGS MET FREKWENSIEVRAELYS EN 7-DAE GEWEEGDE REKORD

Nutriënt	Gemiddeld*	Swartes n=12	Kleurlinge n=12	Indiërs n=8	Blankes n=19
Energie	+ 4.8**	+22.5	+ 4.2	- 14.6	+ 7.3
Totale proteïen	- 3.6	- 4.2	- 5.9	- 20.6	+16.4
Plantproteïen	+ 4.9	+27.9	- 3.7	- 21.8	+17.2
Dierlike proteïen	- 7.8	-24.0	- 6.8	- 20.2	+19.7
% Energie : proteïen	- 8.1	-25.8	- 9.5	- 6.7	+ 9.7
Totale vet	+ 3.2	- 0.2	+30.0	- 16.8	+ 7.7
P/V-verhouding	+ 1.3	-11.7	+36.2	+ 23.8	-13.1
% Energie : vet	- 4.9	-34.5	+26.8	- 12.2	+ 0.3
Cholesterol	- 9.6	+ 3.6	+12.9	- 68.4	+11.6
Totale koolhidrate	+ 3.7	+24.8	-10.5	- 2.0	+ 2.5
% Energie : koolhidrate	+11.4	+ 3.0	-15.3	+ 13.0	+ 5.1
Dieetvesel	+ 8.3	+15.2	+26.8	- 35.5	+26.5
Sukrose	- 1.7	+ 0.6	-37.8	+ 40.6	-10.2
Kalsium	+ 7.3	+28.2	-68.4	+ 34.0	+35.5
Yster	- 2.2	+ 4.3	+ 9.0	- 32.8	- 9.4
Magnesium	+11.2	+25.1	+ 6.9	- 7.4	+20.1
Fosfor		+14.3	-13.3	- 4.8	
Kalium	+14.9	+27.2	+17.7	- 9.6	+24.9
Natrium	+ 0.6	+21.1	-13.2	- 14.2	+ 8.5
Sink	- 3.2	+26.9	- 5.9	- 52.2	+18.6
Koper	+15.5	+27.8	-14.4	+ 7.5	+12.2
Vitamiën A	+26.0	+67.9	+46.2	+ 5.9	-16.2
Tiamien	+ 0.1	+25.0	+ 3.7	- 9.8	+13.5
Riboflaviën	+ 8.6	+25.9	-34.6	+ 20.0	+23.0
Nikotiensuur	+ 7.4	-13.2	+ 6.3	+ 29.2	+ 7.4
Vitamiën B6	+ 1.6	+ 3.1	+39.2	- 57.9	+22.0
Foliesuur	+ 1.5	+30.0	+16.5	- 65.2	+23.0
Vitamiën B12	+ 6.3	+49.0	-16.6	+ 6.9	-14.3
Askorbiensuur	-31.0	+63.1	+65.8	-225.8	-27.2

* Gemiddelde verskille is bereken deur die gemiddelde resultate van die frekwensie-vraelys met dié van die geweegde rekords te vergelyk.

** + : Frekwensievraelys het hoër waardes as die geweegde rekord gegee

- : Frekwensievraelys het laer waardes as die geweegde rekord gegee

RESULTATE EN BESPREKING

Die herhaalbaarheid van die vraelys (tabel 3.1.1) is bevredigend as gemiddelde nutriëntinnames vergelyk word. Individuele ooreenkomste was ook goed. Omdat daar 'n 6-weekperiode tussen die invul van die

vraelys met sy 90 items was, is dit onwaarskynlik dat goeie geheue van die proefpersone vir die ooreenkomste verantwoordelik was. Gerapporteerde inname van slegs twee nutriënte (sukrose en kalsium) het met meer as 10% verskil. Dit is moontlik dat hierdie verskille 'n werklike verskil of variasie in inname gereflekteer het. Die verskil van 11.7 g sukrose verteenwoordig byvoorbeeld 'n veranderde inname van slegs 2.5 teelepels suiker en die verskil van 46.2 mg kalsium 'n veranderde inname van 39 ml melk. Hierdie verskille kan met een of twee koppies tee of koffie minder of meer ontstaan.

Die vergelyking van die vraelys se resultate met 7-dae geweegde rekords het meer probleme opgelewer. Die respons in al die bevolkingsgroepe was besonder goed, maar ongelukkig kon slegs 51 van die 70 geweegde rekords gebruik word. Een blanke proefpersoon het tydens die weegperiode begin om 'n streng dieet te volg; twee Indiërvroue kon as gevolg van dood in die familie nie die geweegde rekords voltooi nie; in die swart en kleurlinggroepe was die bevredigende voltooiing van die geweegde rekords afhanklik van sosio-ekonomiese klas en opvoedingspeil. Die kodeerder het gevoel dat te veel eie beslissings in onvolledige geweegde rekords die resultate sou beïnvloed. Daarom is slegs 51 proefpersone se vraelyste en geweegde rekords gekodeer. Die meeste probleme is in die evaluering van porsiegroottes op die vraelys ondervind, en proefpersone wat eerste geweeg het, het die vraelys makliker gevind. Tabel 3.1.2 toon dat gemiddelde verskille vir die meeste nutriënte klein was. Askorbiensuurinname, soos deur die twee metodes gemeet, het die grootste verskil getoon. Dit mag wees dat die Indiërs byvoorbeeld tydens die weegperiode spesifieke askorbiensuurryke vrugte ingeneem het. Met 'n daaglikse inname van byvoorbeeld 60 mg askorbiensuur, sal die inname van 100 g rou koejawel 'n verandering van 260% in askorbiensuurinname kan veroorsaak.

Die neiging dat die nutriëntinnames soos gemeet met die vraelys hoër was as dié met die geweegde rekords, is ook deur Sorenson et al. (1985) opgemerk. Dit beteken nie noodwendig dat die vraelys verkeerd meet nie. Proefpersone mag tydens 'n weegperiode voedselinname verminder en/of vereenvoudig om weegprosedures te vergemaklik. Die 7-dae

geweegde rekord is tans waarskynlik die beste, maar nog nie die ideale metode waarteen 'n ander metode wat voedselinname meet, geëvalueer kan word nie. In die diabetestudie (hoofstuk 6) is stikstofinname, soos gerapporteer deur die vraelys en 'n 1-dag geweegde rekord, vergelyk met 24-uururien-stikstofuitskeiding. 4-aminobenzoësuur is as merker gebruik om die versameling van 'n volledige 24-uururienvolume te verseker. Hierdie metode mag met verdere ontwikkeling moontlik 'n beter metode wees om die akkuraatheid van gerapporteerde voedselinname te evalueer.

GEVOLGTREKKING

Die frekwensievraelys is 'n relatiewe maklike en vinnige metode om betroubare informasie oor gemiddelde gebruikelike nutriëntinnames van proefpersone in die verskillende bevolkingsgroepe van Suid-Afrika te verkry. Die voorvereiste is dat porsiegroottes baie duidelik voor die invul van die vraelys, verkieslik met voedselmodelle, aan proefpersone geïllustreer word. Dit is ook noodsaaklik dat 'n ervare persoon die kodering van die vraelys moet uitvoer. Die vraelys kan vereenvoudig word vir bevolkingsgroepe soos plattelandse swartes wat 'n kleiner verskeidenheid voedsel eet.

3.1.2 ONTWIKKELING EN TOETSING VAN DIEETVESELSUPPLEMENTE

OPSOMMING

Twee dieetveselsupplemente, 'n hawervesel- en mieliesemelttablet is met die hulp van prof. A.P. Lötter, Instituut vir Industriële Farmasie, PU vir CHO, ontwikkel en vervaardig. Die aanvaarbaarheid en fisiologiese effekte van die tablette is in twee afsonderlike studies met twee ander dieetveselsupplemente vergelyk (Vorster et al., 1986; Vorster et al., 1987b). Beide die studies het aangetoon dat dit sinvol is om gesonde proefpersone wat 'n Westerse tipe dieet met 'n verlaagde dieetveselinhoud volg, se diëte met dieetveselkonsentrate te supplementeer. Die studies het ook aangetoon dat 'n konsentraat in tabletvorm meer aanvaarbaar vir proefpersone was as 'n konsentraat in poeiervorm, maar dat groter hoeveelhede dieetvesel in poeiervorm ingeneem kan word. Om aan dubbelblinde plasebogecontroleerde vereistes tydens eksperimentele toestande te voldoen, sal die dieetveselkonsentraat en plasebo waarskynlik in kapsulevorm ingeneem moet word. Die idee om mieliesemels as 'n dieetveselsupplement te gebruik, word tans wêreldwyd gepatenteer.

INLEIDING

Verskeie gesaghebbende organisasies het die afgelope jare aanbevelings gemaak dat die dieetveselinname van Westerlinge verhoog moet word (National Advisory Committee on Nutrition Education, 1983; Royal College of Physicians of London and British Cardiac Society, 1976; U.S. Select Committee on Human Needs, 1977).

Dieetveselinname kan op verskeie maniere verhoog word. In 'n natuurlike hoëveseldieet word minder dierlike produkte en meer plantaardige voedsel (gedroogde peulgroente, grane, groente en vrugte) in onverfynde vorm geëet (Vorster, 1985). Veselverrykte voedsels soos spesiale ontbytgrane en gebak kan ook in die dieet ingesluit word. Die eienskappe van 'n hoëveseldieet is dat dit minder vleis en veral vet bevat, dat dit gewoonlik meer komplekse koolhidrate bevat, dat die volume daarvan groter is as dié van 'n Westerse dieet met dieselfde hoeveelheid energie en dat dit 'n volgevoel na maaltye, opgeblasenheid en winderigheid mag veroorsaak. Hierdie eetpatroon is nie vir alle mense aanvaarbaar nie. 'n Moontlike oplossing is om hierdie persone se diëte met dieetveselkonsentrate of -isolate te supplementeer.

Tydens die XIIIe internasionale voedingskongres in 1985, in Brighton, Engeland, het medewerkers aan 'n werksessie oor dieetveselsupplemente, ooreengekom dat supplemente gebruik kan word om dieetveselinname van persone wat te min dieetvesel inneem te verhoog, of dat dit as 'n farmakologiese middel in die behandeling van sommige sindrome en siektetoestande gebruik kan word (Spiller & Jenkins, 1986). Dit moet egter in gedagte gehou word dat diëte wat met dieetveselkonsentrate of -isolate gesupplementeer word, waarskynlik meer vet en minder komplekse koolhidrate, en moontlik ook minder vitamienes en minerale as 'n natuurlike hoëveseldieet sal bevat. Voordat voedingkundiges en medici 'n aanbeveling oor die gebruik van dieetveselsupplemente kan maak, is dit dus noodsaaklik om aan te toon dat hierdie supplemente wel voordelige fisiologiese effekte, in vorms en hoeveelhede wat aanvaarbaar vir persone is, uitoefen.

In studies waar die fisiologiese effekte van dieetvesel as sodanig ondersoek word, is dit belangrik om net dieetveselinname en nie die inname van ander nutriënte nie te verander. Dit kan net gedoen word deur van dieetveselsupplemente gebruik te maak.

Om 'n aanduiding te verkry van die aanvaarbaarheid van verskillende doseervorms en hoeveelhede, asook die fisiologiese effekte van verskillende soorte dieetveselkomponente, is twee dieetveselsupplemente,

'n hawervesel- en mieliesemelttablet, ontwikkel en vervaardig. Die aanvaarbaarheid en fisiologiese effekte van hierdie tablette is in twee afsonderlike studies met dié van koringsemels en 'n gemengde kommersiële dieetveselpreparaat, Royl Fibre®, by gesonde vrywilligers wat 'n Westerse tipe dieet gevolg het, vergelyk.

METODES

Bereiding van tablette

Hawerveseltabelle

Die hawervesel is uit gerolde, gestoomde hawer (Tiger Oats, SA) geëkstraheer deur dit te maal (Fitsmill) en deur 'n sif van 30-maas te druk. Die hawervesel (n x 500 mg) is met n x 100 mg mikrokristallyne sellulose (Avicell®, PH-101: FMC Corporation, Philadelphia, VSA) en n x 350 mg laktose gemeng en met gedistilleerde water by 80°C benat.

Nadat dit deur 'n 20-maassif gedruk is, is die mengsel in 'n oond by 60°C gedroog. Die mengsel is na droging weer deur 'n 20-maassif gedruk en met n x 50 mg mikrokristallyne sellulose gemeng. Daarna is die mengsel met 'n 1.25 cm konkawe stempel met maksimum moontlike hardheid in tablette gepers.

Mieliesemeltabelle

Die kiemvrye-mieliesemels wat vir die bereiding van die tablette gebruik is, is van Leeudoringstad Rollermeule, Leeudoringstad, SA, verkry. Die mieliesemels (n x 250 mg) is met n x 75 mg mikrokristallyne sellulose (Avicel®, PH-101: FMC Corporation, Philadelphia, VSA), n x 75 mg laktose, n x 75 dikalsiumfosfaat en n x 20 mg (qs) 10% gelatienslym

gemeng. Die mengsel is deur 'n 10-maassif gedruk en by 60°C in 'n oond gedroog. Daarna is dit weer deur 'n 10-maassif gedruk en met n x 25 mg mikrokristallyne sellulose, n x 5 mg magnesiumstearaat en lemoengeursel (Givaudan 74016.71, 1:250) deeglik gemeng. Die tablette is gevorm deur die mengsel met 'n 1.25 cm konkawe stempel met maksimum moontlike hardheid te pers.

RESULTATE, BESPREKING EN GEVOLGTREKKING

Die ondersoek van die aanvaarbaarheid, newe-effekte en gevolge van inname van die twee dieetveseltablette (Vorster et al., 1986; Vorster et al., 1987b) het onder andere getoon dat:

- * proefpersone dieetveselsupplemente in tabletvorm meer aanvaarbaar gevind het as supplemente in 'n poeiervorm;
- * proefpersone het 15 tablette van 'n gram elk daaglik met gemak ingeneem, wat die dieetveselinname van proefpersone wat 'n Westerse tipe dieet gevolg het met tot 45% kon verhoog;
- * alhoewel supplemente in poeiervorm minder aanvaarbaar was as tablette, kon dieetveselinname van proefpersone wat die poeiervorm wel aanvaarbaar gevind het, met tot 70% verhoog word;
- * 'n verhoging van slegs 17% in dieetveselinname het al voordelige effekte by gesonde vrywilligers gehad, veral as fisiologiese parameters effens "abnormaal" was: voordelige effekte op glukosetoleransie en serumcholesterol, veral laedigheidslipoproteïen-cholesterol (LDL-C), is waargeneem;
- * serumyster, -magnesium, -kalsium en plasmawaardes van piridoksaal en piridoksaal-5'-fosfaat is nie nadelig deur 'n verhoogde dieetveselinname beïnvloed nie;

- * die hoeveelheid dieetvesel wat in supplementvorm aanvaarbaar vir die proefpersone was, het nie betekenisvolle veranderinge in ontlastingsfrekwensie veroorsaak nie;
- * die voorkoms van newe-effekte soos winderigheid en spysverteringskanaalongemak was minimaal en van korte duur wanneer dieetveselsupplemente geleidelik in die dieet ingebring is;
- * die mieliesemelttablet het betekenisvolle verlagings in liggaamsgewig veroorsaak en was veral suksesvol by die proefpersone wat effens oorgewig was.

Die gevolgtrekking wat uit die resultate van hierdie twee studies gemaak kon word is dat dit sinvol is om gesonde Westerlinge se diëte met dieetveselkonsentrate te supplementeer. Dit het geblyk dat 'n tabletvorm 'n aanvaarbare doseervorm is, maar dat die hoeveelheid supplement wat op hierdie metode ingeneem kan word beperk is aangesien proefpersone slegs 'n beperkte hoeveelheid tablette aanvaarbaar gevind het. Om aan dubbelblinde plasebogecontroleerde vereistes te voldoen sal dieetveselkonsentrate egter in kapsulevorm ingeneem moet word, omdat daar tans nie 'n geskikte plasebotablet vir dieetveselstudies beskikbaar is nie.

3.2 EKSPERIMENTELE METODES

ALGEMENE INLEIDING

Die motivering waarom spesifieke parameters gemeet is, word in die onderskeie studies (hoofstuk 4 tot 9) gedoen. In hierdie hoofstuk word die eksperimentele metodes wat gebruik is om die parameters te meet kortliks uiteengesit. In sommige gevalle word die teoretiese agtergrond

wat betrekking het op 'n spesifieke metode of ontwikkeling van die metode ook kortliks gegee.

Om kontaminasie te vermy, veral tydens die bepaling van die stollingsfaktore, is òf wegdoenbare plastiese proefbuisse, òf glasproefbuisse wat ná 'n was- en spoelproses, ook herhaaldelik met dubbelgedistilleerde water gespoel is, gebruik. Alle reagense is ook net met dubbelgedistilleerde water opgemaak.

Die koëffisiënt van variasie (KvV) van die metode is vir elke reeks bepaling bereken om 'n aanduiding van die akkuraatheid en herhaalbaarheid van die metode te verkry. Herhaalde metings ($n = 5 - 10$) is telkens op 'n spesifieke serum- of plasmamonster of die kontroleserum of -plasma uitgevoer. Die KvV is bereken as:

$$\text{Gemiddeld/Standaardafwyking} \times 100,$$

en word as 'n persentasie uitgedruk.

Die desimale punt en nie die komma nie, is deurgaans gebruik omdat die meeste resultate reeds in hierdie vorm gepubliseer is.

3.2.1 PLASMASTOLLINGSFAKTORE

Algemeen

Die waardes van die stollingsfaktore wat in die onderskeie studies gerapporteer word, is verkry met stollingstoetse op sitraatplasma waar die stollingsmoment na 'n spesifieke behandeling van die monster, meganies met 'n Behring Fibrintimer® waargeneem is. Die koagulantaktiwiteit van 'n betrokke faktor is dus bepaal. In die meeste

gevalle gee dit 'n aanduiding van die konsentrasie van die faktor. (Die uitsondering was proteïen C, wat met 'n immunologiese metode bepaal is.)

Plasmamonsters

Sitraatplasma is berei vanaf perifere veneuse bloed (v. cephalica) wat by 12-uurvastende proefpersone verkry is sonder om druk op die vene toe te pas. Die bloedmonster is met 'n wegdoenbare 10 ml-spuit met 'n 18-G-naald getrek. Een ml steriele, gebufferde sitraatoplossing (Behring Instituut, Kat. No. ORKH 24/25, 0.1 mol/l, pH=4.5-4.8) is vooraf in die spuit geplaas en presies 9 ml bloed is bygetrek. Die spuit is dadelik goed gekantel om die bloed en sitraatoplossing te meng. Na sentrifugering van die sitraatbloed, is die plasma in vyf deelvolumes verdeel. Een deelvolum is by +4 tot +6°C gehou vir die bepaling (binne 8 uur) van protrombientyd (PT), geaktiveerde parsieële tromboplastientyd (aPTT), trombientyd (TT) en fibrinogeenkonsentrasie. Die ander vier volumes is dadelik gevries en by -30°C vir 'n maksimum periode van vier weke bewaar vir die latere bepaling van die ander stollingsfaktore. Nie een van die proefpersone het heparienbehandeling ontvang nie, en spesiale voorsorgmaatreëls tydens die bepaling van die stollingsfaktore was dus onnodig.

Ontvriesingsprosedure

Individuele bevrore monsters is binne twee min by 37°C in die Fibrintimer® se verhittingsblok ontvries. Daarna is groepe stollingsfaktore waarvan die metodes ooreengestem het (faktor II, V, VII en X; faktor VIII, IX, XI en XII; plasminogeen en antitrombien III; proteïen C) binne 30 min op die spesifieke monster uitgevoer.

Apparaat

Die Behring Fibrintimer® (Behring Instituut, Marburg, Wes-Duitsland) is gebruik om die stollingsmoment meganies in die onderskeie stollingstoetse waar te neem. Die Fibrintimer® is 'n klein draagbare dubbelkanaalstollingsmeter wat in alle roetine stollingstoetse gebruik kan word. Dit is besonder geskik vir veldstudies. Die twee kanale werk onafhanklik van mekaar, en toetse kan in duplikaat uitgevoer word. Die stollingsmeter besit 'n temperatuurbeheerde verhittingsblok, sodat alle reagense en monsters vooraf en tydens reaksies by $37 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ geïnkubeer kan word. Die stollingsmeter besit ook 'n outomatiese transmissieverstelling wat korregeer vir troebelrige (turbulente) plasma, en 'n drywende nulpuntverstelling. Voorbereide monsters word in wegdoenbare kuvette wat 'n metaalmenger bevat, vir 'n spesifieke tyd (60 tot 360 s vir verskillende toetse) in die apparaat geïnkubeer. Die oomblik wat die aktiveringsreagens by die voorbereide monster gevoeg word, verander die absorbansie van die monster, en die apparaat word gesneller om die tyd te begin meet. Die metaalroerder keer die afsakking van die aktiveringsreagens, en sodra 'n klont begin vorm, konsentreer die menger die klont in 'n spoel langs die lengte-as van die kuvet. Wanneer volledige stolling plaasgevind het, verander die absorbansie van die monster weer. Die apparaat neem dit fotometries waar en hou op om die tyd te meet. Die tyd vanaf byvoeging van die aktiveringsreagens tot die moment van volledige stolling, word digitaal vertoon. Die Fibrintimer® kan reaksies meet wat met 'n verlaging of verhoging in absorbansie gepaard gaan. Die outomatiese sneller van die apparaat en die meganiese fotometriesse meting van die stollingsmoment, verseker herhaalbare resultate. Die hoeveelhede en verdunnings wat in die verskillende toetse met die Fibrintimer® gebruik is, word in tabel 3.2.1 opgesom.

TABEL 3.2.1 BESONDERHEDE VAN STOLLINGSTOETSE MET FIBRINTIMER® (VOLGENS BEHRING INSTITUUT, MARBURG, WES-DUTSLAND)

Toets	Voorbereiding van monster	Inkubasietyd by 37°C	Snellerreagens
Protrombientyd (PT)	0.1 ml plasma	60 s	0.2 ml Thromborel® S (37°C)
Geactiveerde partiële tromboplastientyd (aPTT)	0.1 ml plasma + 0.1 ml Pathromin ®	120 s	0.1 ml CaCl ₂ (0.025 mol/l) (37°C)
Trombientyd (TT)	0.1 ml plasma + 0.1 ml DBA-buffer	60 s	0.1 ml trombien (3IE/ml) (25°C)
Fibrinogeen	0.2 ml verdunde plasma (1+9 B-buffer)	60 s	0.1 ml Multifibrin® met kaolien aangemaak (25°C)
Protrombien (faktor II)	0.1 ml f II-ontbrekende plasma + 0.1 ml verdunde plasma (1+19 DBA-buffer)	60 s	0.2 ml Thromborel® S (37°C)
Proversneller-globien (faktor V)	0.1 ml f V-ontbrekende plasma + 0.1 ml verdunde plasma (1+19 DBA-buffer)	60 s	0.2 ml Thromborel® S (37°C)
Prokonvertien (faktor VII)	0.1 ml f VII-ontbrekende plasma + 0.1 ml verdunde plasma (1+19 DBA-buffer)	60 s	0.2 ml Thromborel® S (37°C)
Anti-hemolitiese faktor (faktor VIII)	0.1 ml f VIII-ontbrekende plasma + 0.1 ml verdunde plasma (1+4 DBA-buffer) + 0.1 ml Pathromin ®		360 s 0.1 ml CaCl ₂ (0.025 mol/l) (37°C)
Christmasfaktor (faktor IX)	0.1 ml f IX-ontbrekende plasma + 0.1 ml verdunde plasma (1+4 DBA-buffer) + 0.1 ml Pathromin ®	360 s	0.1 ml CaCl ₂ (0.025 mol/l) (37°C)
Stuart Prower-faktor (faktor X)	0.1 ml f X-ontbrekende plasma + 0.1 ml verdunde plasma (1+19 DBA-buffer)	60 s	0.2 ml Thromborel® S (37°C)
Plasma tromboplastie-nantesedent (PTA) (faktor XI)	0.1 ml f XI-ontbrekende plasma + 0.1 ml verdunde plasma (1+4 DBA-buffer) + 0.1 ml Pathromin ®	360 s	0.1 ml CaCl ₂ (0.025 mol/l) (37°C)
Hageman-faktor (faktor XII)	0.1 ml f XII-ontbrekende plasma + 0.1 ml verdunde plasma (1+4 DBA-buffer) + 0.1 ml Pathromin ®	360 s	0.1 ml CaCl ₂ (0.025 mol/l) (37°C)
Antitrombien III	Inkubasiemengsel : 0.2 ml verdunde plasma (1+99 T-buffer) (37°C) + 0.2 ml antitrombien III reagens	240 s	0.2 ml DBA-buffer 0.1 ml fibrinogeen-AT III reagens in kaolien suspensie sneller met 0.1 ml inkubasiemengsel
Plasminogeen	0.1 ml verdunde plasma (1+199 T-buffer) + 0.2 ml plasminogeenreagens	180 s	0.05 ml toetsrombien (verdun : 1+9 T-buffer)

DBA-buffer : dietielbarbituraatasetaatbuffer

B-buffer : barbitalbuffer

T-buffer : trisbuffer

Eenhede waarin stollingsfaktore uitgedruk is

Fibrinogeen is in mg/dl uitgedruk nadat 'n standaardkromme van verskillende verdunnings van 'n gestandaardiseerde normale kontroleplasma opgestel is (Behring Instituut, Kat. no. ORKE 35/13). Hierdie kromme het goed ooreengestem met die standaardkromme wat in elke toetsstel ingesluit is.

Proteïen C is as persentasie van normaal (%N) uitgedruk, waar "normaal" die waarde van 'n mengsel van plasma, verkry van 10 vastende gesonde vrywilligers (5 mans; 5 dames) was. Die ander stollingstoetse en -faktore is as 'n verhouding (ratio) ten opsigte van 'n "normale" waarde, verkry van 'n normale kontrole- of standaardplasma (Behring Instituut : Kat. no. ORKE 35/13; ORKL 07) uitgedruk. Die verhouding is bereken as:

Gemiddelde stolttyd van monster in s (ten minste in duplikaat)/

Gemiddelde stolttyd van kontrole of standaardplasma in s (n=5+)

'n Verhouding van een stem dus ooreen met 'n "normale" plasma. 'n Verhouding groter as een is 'n aanduiding van verlaagde stollingsaktiwiteit, terwyl 'n verhouding kleiner as een verhoogde stollingsaktiwiteit (hiperkoaguleerbaarheid) en waarskynlik 'n verhoogde konsentrasie van die stollingsfaktor reflekteer.

In die geval van die inhibeerders van stolling (plasminogeen en antitrombien III), sal 'n verhouding van groter as een 'n verhoogde konsentrasie of aktiwiteit van die inhibeerder beteken, omdat 'n groter konsentrasie of aktiwiteit van hierdie faktore in verlengde stolttye sal resulteer.

Reagense

Alle snellerreagense, verdunningsbuffers, faktorontbrekende plasmas en kontrole- en standaardplasmas is vanaf Behring Instituut (BI) (Marburg, Wes-Duitsland) aangekoop.

Thromborel® S (BI: Kat. no. OUHP 35/47). Dit is 'n geliofiliseerde menslike tromboplastien (weefselfaktor of faktor III) wat uit plasentas geëkstraheer word. Volgens die vervaardigers is dit byna identies aan die Internasionale Referensie-Tromboplastien wat uit menslike breinweefsel berei word. Dit bevat bygevoegde stabiliseerders en suspendeermiddels en die kalsiumioonkonsentrasie is gestandaardiseer om aan toetsvereistes te voldoen. Thromborel® S is as snellerreagens by die bepaling van PT, en faktore II, V, VII en X gebruik.

Pathromtin® (BI: Kat. no. OTXA 11 en 21). Dit is 'n geliofiliseerde lipiedekstrak wat uit menslike plasentas berei word en met plantlesitiene, koolhidrate en anti-oksidente gestabiliseer word. Die reagens word in 'n kaoliensuspensie (5 g/l in 'n 5 g NaCl/l-oplossing) opgelos, en is as reagens gebruik in die bepaling van aPTT en faktore VIII, IX, XI en XII.

Trombien (BI: Kat. no. ORHT 19). Gestandaardiseerde, geliofiliseerde trombien wat uit beesplasma berei word en wanneer dit met dubbelgedistilleerde water volgens aanwysings aangemaak is, 3 IE trombien/ml bevat. Dit is as sneller gebruik om TT te bepaal.

Kalsiumchloried (BI: Kat. no. ORHO 57). Kalsiumchloried (0.025 mol/l) is saam met Pathromtin® as sneller gebruik tydens die bepaling van aPTT en faktore VIII, IX, XI en XII.

Buffers: Tris (BI: Kat. no. ORKM 45) pH=8.0; Diëtielbarbituraat-asetaat (BI: Kat. no. ORHW 41) pH=7.6; Barbitaalbuffer (BI: Kat. no. DIXM 57). Die onderskeie buffers is gebruik om spesifieke

verdunnings van plasma vir die verskillende stollingstoetse voor te berei (tabel 3.2.1).

Multifibrin-toetsstel (BI: Kat. no. OTXG 21). Die toetsstel bevat trombien, wat met 'n kaolien suspensie (5 g/l in 5 g NaCl/l-oplossing) aangemaak word, asook barbitalbuffer en 'n normale plasma met 'n bekende fibrinogeenkonsentrasie.

Antitrombien III-reagens (BI: Kat. no. OSHS 05). 'n Mengsel van gestandaardiseerde hoeveelhede geliofiliseerde trombien, heparien, proteïene en buffersoute, wat gebruik is om antitrombien III-vlakke van plasmamonsters te bepaal.

Plasminogeen-reagens (BI: Kat. no. ORKF 11). 'n Mengsel wat gestandaardiseerde hoeveelhede beesfibrinogeen en -plasminogeen en streptokinase bevat.

Faktor-ontbrekende plasmas vir:

- Faktor II (BI: Kat. no. OSGR 13)
- V (BI: Kat. no. ORSM 13)
- VII (BI: Kat. no. OTXV 13)
- VIII (BI: Kat. no. OTXW 13)
- IX (BI: Kat. no. OTXX 13)
- X (BI: Kat. no. OTXY 13)
- XI (BI: Kat. no. OSDF 13)
- XII (BI: Kat. no. OSDG 13)

Standaard- en kontroleplasmas

Kontroleplasma N (BI: Kat. no. ORKE 35/13). Dit word vervaardig van plasma van gesonde manlike skenkers tussen 20 en 40 jaar oud. Dit is geliofiliseerd, en met 'n sitraatbuffer gestabiliseer. Dit is

gebruik vir kwaliteitskontrole in die bepaling van PT, aPTT, TT, fibrinogeen en antitrombin III.

Standaardmensplasma (BI: Kat. no. 07). Dit word van 'n gemengde plasma van ten minste 100 gesonde skenkers tussen 20 en 40 jaar oud vervaardig. Dit is ook geliofiliseer en met 'n sitraatbuffer gestabiliseer. Dit is gebruik om normale waardes vir PT en faktore II tot XII te verkry.

Plasminogeen-standaardplasma (BI: Kat. no. ORKK 03). Dit is 'n gestandaardiseerde, geliofiliseerde menslike plasma met 'n bekende plasminogeenaktiwiteit wat gebruik is om 'n normale waarde in die bepaling van plasminogeen te verkry.

Pathoplasma I en II (BI: Kat. no. OTXK 11 en OTXL 11). Dit word berei van sitraatplasma van gesonde skenkers tussen 20 en 40 jaar oud. Die konsentrasies van faktor II, VII, IX en X is verander om stollingswaardes vir PT en aPTT in patologiese grense te gee. Die plasmas is gebruik om die Fibrintimer® se metodes te kontroleer. Die waardes lê egter in die grense van bloeiers en nie in die hiperkoaguleerbare grense van die proefpersone in die onderhawige studie nie.

Vars plasma. Gemengde vars sitraatplasma van 10 gesonde skenkers (5 mans; 5 dames) tussen 25 en 43 jaar oud, is as bykomende kontrole gebruik en ook om normale (100%) waardes vir proteïen C te verkry.

Protrombientyd (PT)

In hierdie toets word geherkalsifiseerde plasma van proefpersone met 'n hoë konsentrasie bygevoegde weefselfaktor (Tromborel® S) gestol. Weefselfaktor vorm 'n kompleks met faktor VII wat faktor X direk aktiveer, met die gevolg dat die toets onafhanklik van faktor IX-aktivering is (West, 1985). Die PT-toets reflekteer dus die gekombineerde aktiwiteite van faktor II (protrombin), faktor V, VII, X en fibrinogeen. Die naam van die toets kom van 'n vroeër era toe daar verkeerdelik gemeen is dat die toets hoofsaaklik protrombinaktiwiteit

weerspieël (West, 1985). Die PT-toets is 'n vinnige toets wat 'n aanduiding verskaf of bloedstolling normaal verloop. Die koëffisiënt van variasie (KvV) vir die bepaling van PT met die Fibrintimer® was tussen 3.5 en 3.8%.

Geaktiveerde parsiële tromboplastientyd

Dit is nog 'n vinnige toets om die doeltreffendheid van die stollingsstelsel te ondersoek. Die geaktiveerde parsiële tromboplastientyd (aPTT) reflekteer die gekombineerde aktiwiteite van faktor II, V, VIII, IX, X, XI, XII, hoë-molekulêre-massa kininogeen, prekallikreïen en fibrinogeen (West, 1985). In die aPTT-toets word plasma geherkalsifiseer in die teenwoordigheid van 'n kontakaktiveerder en 'n suspensie fosfolipiede (die Pathromtin®-suspensie) wat die funksie van die bloedplaatjie-prokoagulantfosfolipiede simuleer. Die fosfolipiede is vroeër parsiële tromboplastiene genoem wat aan die toets sy naam gegee het (West, 1985). Die stolyd tydens hierdie toets is onafhanklik van faktor VII, omdat weefselfaktor (Thromborel® S) nie in die toets gebruik word nie. Die KvV van die metode soos met die Fibrintimer® verkry, het tussen 1.1 en 3.2% gewissel.

Trombientyd (TT)

Die bepaling van TT is 'n vinnige metode om 'n kwalitatiewe aanduiding van fibrinogeenvlakke te verkry. Plasma word gestol deur 'n trombienoplossing (3 IE/ml) by te voeg. Die KvV vir die metode met die Fibrintimer® was 2.5 tot 3.5%. Die korrelasie tussen fibrinogeen en TT het by verskillende proefgroepe gewissel van $r=-0.57$, $P=0.01$ tot $r=-0.85$, $P=0.0001$.

Fibrinogeen (faktor I)

Die konsentrasie fibrinogeen van plasmamonsters is in die verskillende studies met 'n gewysigde metode van Clauss (Clauss, 1957) met die Fibrintimer® bepaal. Om die resultate van dié metode te kontroleer, is 50 monsters ook met 'n kinetiese metode (Becker et al., 1984) bepaal. Die gemiddelde waarde van die 50 monsters met die Fibrintimer® was 293.2 ± 68.7 mg/dl en met die kinetiese metode 283.8 ± 56.9 mg/dl. Die korrelasiekoëffisiënt van die twee metodes was $r=0.87$ ($P=0.0001$).

Die metode van Clauss berus op die beginsel dat die stolyd van 'n plasmamonsster 'n funksie van die fibrinogeenkonsentrasie is as 'n oormaat trombien by die plasma gevoeg word. Die Multifibrin®-toetsstel (BI: Kat. no. OTXG 21) is in kombinasie met die Fibrintimer® gebruik. 'n Standaardkromme vir elke reeks bepaling is van verskillende verdunnings van 'n ingeslote normale menslike plasma met 'n bekende fibrinogeenkonsentrasie opgestel. Indien die stolyd van duplikaatmonsters met meer as 3% verskil het, is die bepaling van die spesifieke monster in duplikaat herhaal. Die KvV van die metode was tussen 1.1 en 3.5%.

Vir die kinetiese metode is 'n toetsstel van Boehringer Mannheim (Kat. no. 524 484) met 'n fibrinogeenstandaard (Boehringer Mannheim: Precimat® Fibrinogen, Kat. no. 828 068) gebruik. Die metode berus op die beginsel dat batroxobien, 'n ensiem van die gif van die slang Bathrops atrox, fibrinogeen na fibrienmonomere afbreek. Die troebelrigheid wat ontwikkel as die fibrienmonomere polimeriseer om fibrien te vorm, verander die absorbansie van die monster, en kan met 'n spektrofotometer by 340 nm waargeneem word. Die verandering in absorbansie per tydseenheid is direk stoichiometries eweredig aan die fibrinogeenkonsentrasie van die monster. 'n Vergelyking met die absorbansie van 'n fibrinogeenstandaard met 'n bekende konsentrasie is gebruik om die konsentrasie van monsters te bereken.

Stollingsfaktor II tot XII

Die stollingsfaktore se aktiwiteit is bepaal deur gelyke dele verdunde plasma en die spesifieke faktor-ontbrekende plasma te meng en by 37°C te inkubeer. Die stollingsreaksie is met òf weefselfaktor (Tromborel®S)(Faktor II, V, VII en X), òf met 'n kontakaktiveerder en fosfolipiede (Pathromtin®) en CaCl₂ (0.025 mol/l)(faktor VIII, IX, XI en XII) gesneller (tabel 3.3.1). Die stoltyd van die monster is dan afhanklik van die aktiwiteit van die spesifieke faktor. Stoltyd verkry met standaardmensplasma vir elke faktor, is gebruik om die verhouding (ratio) van die faktor te bereken. Die KvV van die metode het by die verskillende faktore van 0.7 tot 4.3% gewissel.

Antitrombien III

Die fisiologiese aktiwiteit van antitrombien III is met reagentse van Behring Instituut (Kat. no. OSHS 05) en die Fibrintimer® bepaal (tabel 3.3.1). Die beginsel van die metode is dat bygevoegde heparien die antitrombien III in die monster na 'n aktiewe inhibeerder verander. Heparien verander die tersiêre struktuur van antitrombien III sodat die aktiewe sentrum beskikbaar word om met trombien te reageer. Die geaktiveerde antitrombien III inhibeer trombien (in die reagens) in verhouding met sy konsentrasie, wat in verlengde stoltye resulteer. 'n Groter konsentrasie antitrombien III sal dus langer stoltye veroorsaak.

Plasminogeen

Die hoeveelheid plasminogeen in plasmamonsters is ook met reagentse van Behring Instituut (Kat. no. ORKF 11) en die Fibrintimer® bepaal. 'n

Gestandaardiseerde oplossing van beesfibrinogeen, plasminogeen en streptokinase (wat plasminogeen aktiveer) word met 'n verdunde plasmamonster geïnkubeer. Trombien word bygevoeg en die stoltyd bepaal. Die stoltyd is afhanklik van die hoeveelheid plasminogeen in die monster. 'n Groter konsentrasie plasminogeen sal in langer stoltye resulteer. 'n Plasminogeen-standaardplasma is gebruik om 'n "normale" waarde te verkry om die plasminogeenverhouding van monsters te bereken.

Proteïen C

Die immunologiese aktiwiteit van proteïen C is met die ELISA-metode (enzyme linked immuno-sorbent assay) met 'n toetsstel van Boehringer Mannheim (Kat. no. 775487) bepaal. In hierdie metode word proteïen C-teenliggame in oormaat aan die binnekant van plastiese toetsbuis (Maxisorb, NUNC, Roskilde, Denemarke) aangebring. In 'n eerste inkubasiestap word proteïen C-antigene van die proefpersoon se plasma, toegelaat om aan die teenliggame te bind. Die plasmabestanddele word daarna uitgewas en 'n oormaat peroksidase-gemerkte proteïen C-teenliggame word bygevoeg vir 'n tweede inkubasieperiode. Omdat die proteïen C-antigene verskeie antigeendeterminante bevat, vorm daar nou 'n dubbelgevoude kompleks ("sandwich complex") waarin teenliggame aan weerskante van die antigeen gebind het. Die ongebonde peroksidase-gemerkte teenliggame word uitgewas. Die hoeveelheid ensiemgemerkte teenliggame wat tydens die tweede inkubasieperiode bind is eweredig aan die proteïen C-antigene wat tydens die eerste inkubasieperiode gebind het, en dus aan die konsentrasie proteïen C van die plasma. Die hoeveelheid peroksidase-gemerkte teenliggame wat gebind het, word met 'n kleurreaksie bepaal, deurdat 'n chromogeen-substraat (0-fenielendiamien en waterstofperioksied) bygevoeg word. Die reaksie word na presies 180 s met swaelsuur (3 mol/l) beëindig, en die absorbansie by 492 nm spektrofotometries gelees. 'n Kalibrasiekromme is met 'n reeks verdunnings van 'n gemengde plasma wat van 10 gesonde

skenkers (5 mans, 5 dames, tussen 25 en 43 jaar oud) verkry is, opgestel. Die proteïen C-konsentrasie van dié plasma is as 100% geneem. Die teenliggame en plasma is met 'n buffer van albumien, Tween® 20 en fosfaat verdun en die wasprosedures is met 'n mengsel van 'n natriumchloriedoplossing en Tween® 20 uitgevoer. Die reagense is in die toetsstel ingesluit. Die KvV van die metode was 1.02% vir die 50% verdunde plasma en 2.9% vir onverdunde plasma.

3.2.2 FUNKSIONELE HEMOSTASETOETSE

Bloeityd

Bloeityd is 'n hemostatiese toets wat informasie verskaf oor die bloedplaatjies se vermoë om 'n hemostatiese prop te vorm (West, 1985). Normale bloeitye is tussen 2 en 6 min (Hirsh & Brain, 1979). Bloeitye word dikwels gebruik om die invloed van dieet, veral die inname van visolies, op plaatjiefunksie te ondersoek (Dyerberg & Bang, 1979; Knapp et al., 1986).

Ivy-bloeitye is in twee van die gerapporteerde studies (hoofstuk 5 en 6) op die skoongeskeerde ontsmette voorarm van vastende proefpersone bepaal. 'n Druk van 40 mm Hg is op die bo-arm met 'n sfigmomanometer uitgeoefen. 'n Dubbele insnyding op die vel is met 'n outomatiese wegdoenbare Simplate II®-apparaat (General Diagnostics, Morris Plains, New Jersey, VSA) gemaak. Die bloed om die insnyding is elke 30 s met filtreerpapier geklad. Die tyd vanaf die insnyding tot wanneer bloed nie meer op die papier geklad het nie, is as die bloeityd geneem.

Stoltyd

Die stoltyd van heelbloed is in sommige van die gerapporteerde studies in duplikaat met 'n kapillêrebuismetode bepaal. 'n Kapillêre bloedmonster is vanaf 'n gesteriliseerde vingerpunt van vastende proefpersone in 'n skoon kapillêre glasbuisie laat inbeweeg. Die buisie is van een kant af elke 30 s en later elke 15 s gebreek. Die stollingsmoment is geneem wanneer die bloed nie meer saam met die buisie "breek" nie, maar 'n gestolde draadjie tussen twee gebreekte ente vorm. Die stollingstyd is geneem vanaf die verskyning van die bloeddruppel op die proefpersoon se vingerpunt tot en met die stollingsmoment.

3.2.3 HEMOGLOBIEN : TOTALE EN GEGLUKOSILEERDE HEMOGLOBIENE

Agtergrond

Hemoglobien, die belangrikste bestanddeel van die eritrosiet, is hoofsaaklik verantwoordelik vir die vervoer van suurstof en koolsuurgas tussen die longe en liggaamselle (Meyer, 1983). Normale volwasse hemoglobien is 'n groot tetrameriese molekule wat uit twee verskillende subeenhede (α_2 en β_2), wat onderskeidelik uit 146 en 141 aminosure bestaan, opgebou is (Russel et al., 1982). Meer as 90% van normale volwasse hemoglobien (HbA: $\alpha_2 \beta_2$) kom in hierdie vorm voor. Ongeveer 4% van die totale hemoglobien is normale genetiese variante, waarvan α_2 in volwassenes en F, "Gower" 1 en 2 en "Portland" in fetale- en embriobloed voorkom (Russel et al., 1982). Die res is geglukosileerde derivate (HbA₁) wat deur 'n stadige na-translasionele, nie-ensiematiese, onomkeerbare glukosilering van volwasse hemoglobien gevorm word. Die derivate is HbA_{1a1}, HbA_{1a2}, HbA_{1b} en HbA_{1c}. Tussen 60 en 80% van die geglukosileerde derivate bestaan uit HbA_{1c}. Die verhouding van die

onderskeie geglukosileerde derivate is konstant (Bunn et al., 1978; National Diabetes Data Group, 1984).

HbA_{1c} word gevorm wanneer glukose in 'n nie-ensiematiese reaksie met 'n keto-amienband aan die N-terminaal van die valienresidu's van die β -kettings van HbA bind. Ongeveer 3% van die totale HbA word deur glukosilering van die β -kettings omvorm. 'n Labiele voorloper (0.3% van totale HbA) word gevorm wanneer glukose aan die β -ketting met 'n Schiff-basis geheg word. Die ander geglukosileerde hemoglobiene word gevorm deurdad glukose met keto-amienbande aan ander plekke, byvoorbeeld lisienresidu's en N-terminale op die α -ketting, heg. Die strukture van die geglukosileerde hemoglobiene is nog nie volledig gekarakteriseer nie, maar hulle kan deur affiniteitschromatografie op fenielboronaat-harse van ander hemoglobiene geskei word (Klenk et al., 1982; Middle et al., 1983).

Die biosintese van HbA₁ vind teen 'n konstante tempo deur die hele leeftyd van die eritrosiet plaas, en is afhanklik van die gemiddelde sirkulerende bloedglukosekonsentrasie waaraan die eritrosiet blootgestel word (Peterson & Jones, 1977). Die konsentrasie van HbA₁ is dus 'n aanduiding van die sirkulerende bloedglukosevlakke vir 'n tydperk van 4 tot 8 weke, en word nie beïnvloed deur genetiese agtergrond, geslag, ras of ouderdom nie (Bunn et al., 1978). Huisman & Dozy (1962) en Rahbar et al. (1969) het aangetoon dat die vlakke van die geglukosileerde hemoglobiene tydens diabetes mellitus verhoog is en tans word die vlakke van HbA₁ in die eritrosiete as 'n betroubare objektiewe aanduiding van die geïntegreerde bloedglukosekonsentrasies oor 'n lang periode in diabetes mellitus pasiënte aanvaar (Jones & Peterson, 1977; National Diabetes Data Group, 1984; WHO Study Group, 1985). Dit word dus gebruik om die metaboliese beheer of "kontrole" van diabetiese pasiënte te monitor. Dit mag ook van waarde wees in die bestudering en voorspelling van die ontwikkeling van komplikasies van die siekte wat met verhoogde glukosevlakke korreleer (Gonen & Rubenstein, 1978; Jones & Peterson, 1977). Hall et al. (1984) het aangetoon dat die HbA₁-waardes van gesonde proefpersone, pasiënte wat glukose-onverdraagsaam is en diabetes mellitus pasiënte, onderling betekenisvol verskil het. Die gebruik

van HbA₁-waardes as alternatief vir die glukosetoleransietoets om diabetes te diagnoseer, word egter nog nie aanbeveel nie (National Diabetes Data Group, 1984).

Die benaming van die geglukosileerde hemoglobiene verskil, en om interpretering en vergelyking van data van verskillende navorsers moontlik te maak, beveel die National Diabetes Data Group (1984) die volgende terminologie aan:

HbA: Die volwasse vorm van hemoglobien wat uit twee α - en twee β -kettings ($\alpha_2\beta_2$) bestaan. Ongeveer 90% van die totale hemoglobien bestaan in hierdie vorm.

HbA₀: Die grootste komponent van HbA soos geïdentifiseer deur chromatografiese en elektroforetiese eienskappe. Na-translasionele veranderinge soos glukosilering mag voorkom, maar dit verander nie die lading van die proteïen betekenisvol nie.

HbA₁: Na-translasionele veranderde, meer negatiefgelaaide vorms van HbA₀. Dit kan van HbA₀ geskei word deur chromatografiese en elektroforetiese metodes.

HbA_{1a1}, HbA_{1a2}, HbA_{1b}, HbA_{1c}: Chromatografies-verskillende komponente van HbA₁.

HbA_{1c}: Bestaan hoofsaaklik uit 'n produk waar glukose aan die valienresidu's van die β -ketting met 'n keto-amienband geheg het.

Pre-HbA_{1c}: 'n Labiele vorm van geglukosileerde hemoglobien waar glukose met 'n aldimienband aan die β -ketting se terminale valienresidu gebind is.

"Vinnige" hemoglobiene: Die totale HbA₁-fraksie wat as gevolg van negatiewe ladings vinniger na die anode tydens elektroforese beweeg en vroeër op katioonuitruilharse as HbA₀ elueer.

Geglukosileerde hemoglobien: Hemoglobien wat deur glukose verander is wanneer dit aan terminale valienresidu's in die α - en β -ketting, of aan terminale-aminogroepe van lisienresidu's gebind het.

Geglikosileerde hemoglobien: 'n Generiese term vir hemoglobien wat glukose en/of ander koolhidrate bevat.

Die Wêreldgesondheidsorganisasie se studiegroep van diabetes mellitus (WHO Study Group, 1985) beveel aan dat die term "glycated" in plaas van "glucosylated" gebruik word. Volgens die studiegroep sluit die eersgenoemde term alle produkte in wat gevorm word wanneer glukose met hemoglobien reageer.

Metodes

Totale hemoglobien (HbA): 'n Kolorimetriese metode (BM Kat. no. 124 729) is gebruik om die totale hemoglobienkonsentrasie van kapillêre bloedmonsters te meet. Die metode berus op die beginsel dat die vorming van siaanmethemoglobien uit hemoglobien, sianied en ferrisianied, fotometries gemeet word. Siaanmethemoglobienstandaarde (BM Kat. no. 125 482) is gebruik om 'n standaardkromme op te stel.

Geglukosileerde hemoglobiene: Hierdie hemoglobiene kan met verskillende metodes bepaal word. Die meeste beskikbare metodes gee aanvaarbare resultate (National Diabetes Data Group, 1984). 'n Verandering van 1% in HbA_{1c}, byvoorbeeld van 7.5 na 8.5%, reflekteer 'n verandering van tussen 1.4 en 1.9 mmol/l (25-35 mg/dl) in gemiddelde bloedglukosewaardes. Daarom word dit aanbeveel dat die metode wat gebruik word, sensitief genoeg moet wees om klein veranderinge te meet (National Diabetes Data Group, 1984). Dieselfde groep beveel verder aan dat die koëffisiënt van variasie van die metode kleiner as 5% moet wees.

en dat geskikte standarde gebruik moet word vir klinies-betroubare resultate.

In hierdie projek is 'n chromatografiese metode met 'n kationuitruilhars gebruik (BM Kat. no. 575 453), om die HbA₁-fraksie van die ander hemoglobiene te skei. 'n Monster veneuse bloed van proefpersone is eers met 'n detergens gehemoliseer. Labiele HbA₁ is voor die skeiding van HbA₁ en HbA met 'n boraatbuffer geëlimineer. Na skeiding is die absorbansie van die eluate gebruik om die persentasie HbA₁ van totale Hb te bereken. Omdat die metode besonder temperatuursensitief is, is die reagentie eers na 23°C gebring en die bepaling by 23°C uitgevoer. As standaard is 'n kontrolestel gehemoliseerde monsters (BM kat. no. 575 470) met waardes in normale, effens verhoogde en diabetiese grense gebruik, asook 'n normale kontrolemonster (BM kat. no. 575 461). Die koëffisiënt van variasie van die metode, gemeet met herhaalde metings van kontrolemonsters, het tussen 2.5 en 3.0% gewissel. Die metode was betroubaar en herhaalbaar, en gegewe waardes van die standarde en kontrole is telkens verkry.

3.2.4 GLUKOSETOLERANSIETOETSE (GTT)

Protokol

GTT is op vastende proefpersone of proefdiere tussen 07h00 en 11h00 uitgevoer. Proefpersone het vir ten minste drie dae voor 'n GTT 'n minimum van 150 g koolhidrate ingeneem. Die glukoselading was 1 g glukose/kg liggaamsgewig, opgelos in 5 ml water/g glukose. Die glukose-oplossing is binne 'n vasgestelde tyd (1-2 min) gedrink. Bloedglukose is tydens die eerste 60 min van die toets met 15 min intervalle en daarna elke 30 min bepaal.

Bloedglukose

Bloedglukosekonsentrasies in mmol/l is op kapillêre bloed met 'n glukose-oksidasemetode bepaal. Die kapillêre bloedmonster is van 'n gesteriliseerde vingerpunt (70% alkohol) verkry deur die vingerpunt met 'n outomatiese lanset (Autolet®, Owen Mumford Ltd., Oxford, Engeland) te prik. Die eerste druppel bloed is nie gebruik nie, en die vinger is nie gedruk om bloedvloei te forseer nie. Dextrostix® reagensstrokies (Ames Division, Miles Laboratories, Slough, Engeland) is in kombinasie met die Glukometer® reflektansie-fotometer (Ames Division, Miles Laboratories, Elkhart, Indiana, VSA) gebruik om bloedglukose te bepaal. Die meter is gereeld geyk en met glukosestandaardoplossings (Dextrochek® kontrole, 2.78 en 16.67 mmol/l) gekontroleer. Die metode werk op die beginsel dat glukose in 'n druppel vars bloed wat op die reagensstrokie geplaas word, deur glukose-oksidasie in die teenwoordigheid van lugsuurstof tot glukoonzuur en waterstofperoksied gekataliseer word. Die waterstofperoksied reageer dan in die teenwoordigheid van waterstofperoksidasie met 'n chromogeenstelsel in die reagensstrokie. Die kleurverandering word deur die fotometer in die glukometer gemeet en die bloedglukosekonsentrasie word digitaal vertoon. Dit het geblyk dat hierdie metode vinnig, betroubaar en herhaalbaar is. Die KvV van die metode het tussen 0 en 3% gewissel. Jarret et al. (1970) en Germer & Campbell (1982) het uitstekende korrelasies tussen hierdie metode en ander metodes vir glukosebepaling aangetoon.

Immunoreaktiewe insulien (IRI)

IRI is op ongehemoliseerde serum met 'n ELISA-toetsstel van Boehringer Mannheim (Kat. no. 199 648) bepaal. Seruminsulien word tydens 'n eerste inkubasieperiode toegelaat om aan insulienteenliggame, wat aan die binnekant van 'n plastiese toetsbuisie aangebring is, te bind. Na 'n uitwasstap word ensiem-gemerkte insulien toegelaat om tydens 'n tweede

inkubasieperiode aan oorblywende ongebonde bindingsplekke van die teenliggame te bind. Gemarkte insulien wat nie gebind het nie, word in 'n skeidingstap verwyder. Die hoeveelheid gemerkte insulien wat gebind het, word bepaal deur 'n substraat en chromogeen by te voeg en die kleurreaksie fotometries te meet. Die hoeveelheid gemerkte insulien wat gebind het, is omgekeerd eweredig aan die insulienkonsentrasie van die serummonster. 'n Standaardkromme met 'n reeks insulienstandaarde is opgestel, en 'n standaardserum met 'n bekende insulienkonsentrasie is as eksterne standaard gebruik. Die K_vV van die metode was tussen 9,3 en 15,4%.

3.2.5 SERUMLIPIEDE

Algemeen

Die verskillende lipiede en lipoproteïene is van serum van vastende proefpersone of proefdiere bepaal. Ensiematies-kolorimetrieses metodes wat soms deur presipitering van 'n spesifieke fraksie voorafgegaan is, van Boehringer Mannheim (BM, Mannheim, Wes-Duitsland), is gebruik. Geskikte standaarde en kontroleserums in normale en patologiese grense is gebruik. Met die uitsondering van triasielgliserole, wat op serum wat by -30°C bewaar is bepaal is, is alle lipiedbepalings op vars serum wat by 4°C bewaar is, binne voorgeskrewe tye bepaal.

Totale cholesterol (TC)

TC van serum is met die CHOD-PAP-metode (BM: Kat. no. 237 574) bepaal. Cholesterolesters in serum word in 'n eerste ensiematiese reaksie

deur cholesteroesterase na vrye cholesterol en vetsure gehidroliseer. Die vrye cholesterol word daarna deur cholesteroloksidase na Δ^4 -cholestenoon en waterstofperoksied 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 cholesteroesters) in die serummonster, en kan by 546 nm met 'n spektrofotometer gemeet word. 'n Standaardkromme is vir elke reeks bepalinge opgestel deur 'n stel standaard (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. 125 059), Precinorm® U (BM: Kat. no. 171 735) en Precipath®U (BM: Kat. no. 171 760) gebruik. Die KVV van die metode was tussen 1 en 3%.

Vrye cholesterol (VC)

Die vrye of onveresterde cholesterol van serum is op dieselfde beginsel as TC bepaal, behalwe dat die eerste ensiematiese stap waar cholesteroesters deur cholesteroesterase na vrye cholesterol en vetsure gehidroliseer word, uitgeskakel is. 'n BM-reagens (Kat. no. 310 328), met dieselfde standaard en kontroleserum as vir TC, is gebruik.

Laedighedslipoproteïen-cholesterol (LDL-C)

Die LDL-C in serummonsters is met polivinielsulfaat gepresipiteer (BM: Kat. no. 726 290). LDL-C word bereken as die verskil in TC en die konsentrasie cholesterol in die supernatant, wat met die metode soos vir TC beskryf is, bepaal is.

Hoëdigheidslipoproteïen-cholesterol (HDL-C)

Chilomikrone, baie-laedigheidslipoproteïene en LDL is met fosfowolframsuur en magnesiumione gepresipiteer (BM: Kat. no. 726 290). 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.

Triasielgliserole (TG)

TG is met 'n toetsstel van BM (Kat. no. 701 882) bepaal. In 'n eerste ensiematiese stap word TG in die serum deur lipase na gliserol en vetsure gehidroliseer. Die gliserol word in die teenwoordigheid van ATP na gliserol-3-fosfaat en daarna in die teenwoordigheid van suurstof na dihidroksie-asetoonfosfaat en waterstofperoksied deur gliserolkinase (GK) en L-gliserol-3-fosfaatoksidase (GPA) onderskeidelik gekataliseer. Die waterstofperoksied reageer met 4-aminofenasoon en 4-chlorofenol in die teenwoordigheid van peroksidase om 4-(p-bensokinoon-mono-imino)-fenasoon, water en soutsuur te vorm. Hierdie reaksie wat spektrofotometries by 546 nm gelees word, gaan met 'n kleurverandering gepaard wat eweredig is aan die hoeveelheid gliserol en dus TG in die monster. 'n Standaardkromme is met Precimat® Gliserol (BM: Kat. no. 166 588) opgestel en dieselfde kontroleserums as vir TC is as eksterne standaarde gebruik.

3.2.6 SERUMMINERALE

Kalsium

Serumkalsium is met 'n kolorimetriese metode van BM (Kat. No. 204 382) bepaal waar vooraf deproteïnisering van serum onnodig was. Die metode berus op die vorming van 'n perskleurige kompleks as kalsiumione met o-kresolftaleïen-kompleksoon in 'n alkaliese medium reageer. Die kleurintensiteit wat ontwikkel is eweredig aan die kalsiumkonsentrasie van die serummonster, en is met 'n spektrofotometer by 570 nm gelees. Die absorbansie van 'n standaard met 'n bekende kalsiumkonsentrasie (2 mmol/l) en wat dieselfde behandeling as die monsters ondergaan het, is gebruik om die kalsiumkonsentrasie van monsters te bereken. Precinorm® U-kontroleserum (BM: Kat. no. 171 735) is as eksterne standaard gebruik. Die KvV van die metode was kleiner as 1.7%.

Magnesium

'n Merckotest®-toetsstel (Merck Diagnostica, Darmstadt, Wes-Duitsland, Kat. no. 3338) is gebruik om serummagnesium te bepaal. Die metode berus op die beginsel dat serummagnesium 'n rooi kleurkompleks met 'n alkoholiese oplossing van xilidielblou vorm, wat by 'n pH van 9-10, wanneer 'n natriumtetraboraatbuffer bygevoeg word, na blou verander. Die intensiteit van die kleurkompleks word spektrofotometries bepaal (505 nm) en is in verhouding met die magnesiumkonsentrasie van die serum. 'n Standaardoplossing van magnesium (0.82 mmol/l) se absorbansie na dieselfde behandeling as die monsters, is gebruik om die magnesiumkonsentrasie van serummonsters te bereken. As eksterne standaard is Precinorm®U-kontroleserum (BM: Kat. no. 171 735) gebruik. Die KvV van die metode was kleiner as 1.9%.

Yster

Serumyster is met 'n kolorimetriese metode van BM (Kat. no. 124 214) bepaal. Die metode berus op die beginsel dat natriumpirosulfaat en p-(N-metiel)-aminofenol, Fe^{+++} (in serum) na Fe^{++} reduseer. Die Fe reageer met bygevoegde batofenantroliendisulfonaat om 'n kleurkompleks te vorm wat by 540 nm spektrofotometries waargeneem kan word. 'n Standaardoplossing van yster ($17.9 \mu\text{mol}/\ell$) se absorpsie na dieselfde behandeling as die monsters is gebruik om die ysterkonsentrasie van serummonsters te bereken. Precinorm®U-kontroleserum (BM: Kat. no. 171 735 lot. no. 2-598, 3-598) is as eksterne standaard gebruik. Die KVV van die metode was kleiner as 0.5%.

3.2.7 GAMMA-GLUTAMIELTRANSFERASE

Gamma-glutamieltransferase (γ -GT) van serummonsters is bepaal in die studies waar daar twyfel oor gerapporteerde alkoholinnam kon bestaan. 'n Kolorimetriese metode van BM (Kat. no. 125 938) is gebruik. In hierdie metode word die γ -GT van die serummonster toegelaat om 'n substraat, L- γ -glutamiel-3-karboksie-4-nitroanilied en glisielglisien na L- γ -glutamielglisielglisien en 5-amino-2-nitrobensoaat te kataliseer. Die verandering in absorpsie is spektrofotometries (405 nm) by 25°C na 1, 2 en 3 min gelees. Die gemiddelde verandering in absorpsie per minuut is bereken en γ -GT-waardes in eenhede/ ℓ is vanaf 'n kalibrasietabel afgelees. Precinorm®U- en Precipath®U-kontroleserums (BM: Kat. no. 171 735 en 171 760) is as eksterne standaarde gebruik.

3.2.8 SERUMPROTEÏENE

Totale proteïen (TP)

Die TP van serum is met die Biuretmetode (BM: Kat. no. 124 281) bepaal, waar proteïen 'n gekleurde kompleks met kupri-ione in 'n alkaliese medium vorm. Die intensiteit van die kompleks, wat spektrofotometries by 546 nm gelees word, is eweredig aan die proteïenkonsentrasie van die serummonster. Verdunnings van 'n standaard met 'n proteïenkonsentrasie van 6 g/dl is gebruik om 'n standaardkromme op te stel. Precinorm®U (BM: Kat. no. 171 735) en Precipath®U (BM: Kat. no. 171 760) is as eksterne kontroleserums gebruik. Die KvV van die metode was kleiner as 2%.

Albumien

Serumalbumien is kolorimetries met die Bromkresol-groenmetode (BM: Kat. no. 263 869) bepaal waar die vorming van 'n albumien-Bromkresol-groen kompleks by 'n pH van 4.2 spektrofotometries (630 nm) gemeet kan word. Precinorm®U-kontroleserum (BM: Kat. no. 171 735) is as standaard gebruik om albumienkonsentrasies te bereken. Die KvV van die metode was tussen 1 en 2%.

3.2.9 HEMATOKRIT

Die hematokrit of relatiewe volume-persentasie eritrosiete in heelbloed, is volgens die metode wat deur Merck (1984) beskryf is, bepaal.

Kapillêre bloedmonsters wat vanaf 'n gesteriliseerde vingerpunt van proefpersone verkry is (sonder om die vinger te druk), is in 'n gehepariniseerde kapillêre glasbuis geplaas. Die glasbuis het 'n konstante binnedeursnit, met die gevolg dat die lengte van die buis direk eweredig aan die volume daarvan is. Die buis met bloed is vir 10 min by 5 000 rpm afgeswaai. Die buis is daarna in 'n gegradeerde hematokritraam geplaas en die hematokrit is in persentasie afgelees.

3.2.10 VITAMIEN B6 (PIRIDOKSAAL-5'-FOSFAAT EN PIRIDOKSAAL)

Piridoksaal-5'-fosfaat (PLP) en piridoksaal (PL) is in plasma of serum van proefpersone in drie projekte deur dr. J. B. Ubbink van die departement Chemiese Patologie, Universiteit van Pretoria, met 'n isokratiese hoëdruk-vloeistofchromatografiemethode bepaal (Ubbink et al., 1985; 1986).

Die metode berus op die vooraf (prekolom)-derivatisering van die B₆-vitamiene in plasma- of serummonsters met semikarbasied na stabiele semikarbasoonverbindings wat sterk fluoriseer in alkaliese medium. Plasmaproteïene is met 0.5 ml 10% trichloorasynsuuroplossing gepresipiteer nadat 50 µl van 'n interne standaard, 6-metiel-2-piridienkarboksaldehid-semikarbasoon (8.2×10^{-4} M) en 0.3 ml 0.5 M semikarbasied by 'n 1 ml-plasmamonster gevoeg is. Die mengsel is deeglik geskud en vir 30 min by 40°C geïnkubeer. Na sentrifugering is die helder supernatant twee keer met diëtieleter en een keer met dichlorometaan gewas. 'n Monster van die waterfase (100 µl) is geanaliseer met behulp van 'n Perkin Elmer Serie II vloeistofchromatograaf, toegerus met 'n Whatman Partisil 5-ODS-3 RACII analitiese kolom en gekoppel aan 'n LS-4 Perkin Elmer-fluorissensie spektrofotometer (eksitasiegolflengte 367 nm; emissiegolflengte 478 nm). Die mobiele fase was 94% 0.05 M KH₂PO₄, pH 2.9 en 6% asetonitriël. Die kolomeluaat is met 4% NaOH gealkaliniseer (vloeisnelheid 0.1 ml/min) voordat die fluorisensiemetings plaasgevind het.

Die voordeel van hierdie metode is dat dit die groot probleem van onstabiliteit en fotosensitiwiteit van die PLP en PL in plasma uitskakel, omdat die PLP-semikarbasoon onder gewone toestande van lig en temperatuur stabiel genoeg is om sensitiewe kwantitatiewe metings, selfs in vitamien B₆-gebrekkige plasma, moontlik te maak. Die gerapporteerde sensitiwiteit van die metode (Ubbink et al., 1985) is dat 1 ng/ml PLP gemeet kan word met 'n 100 µl monsterinspuiting en 0.25 ng/ml met 'n 400 µl inspuiting. Die koëffisiënt van variasie vir die metode het gewissel tussen 5.9% (binne-dag) en 11.8% (tussen-dag) vir PLP en 8.1% (binne-dag) en 12.5% (tussen-dag) vir PL (n=15).

3.2.11 STATISTIESE VERWERKINGS

Die Statistiese Konsultasiediens van die PU vir CHO was behulpzaam met die statistiese verwerking van die resultate van die verskillende projekte. Betekenisvolle verskille tussen groepe, byvoorbeeld tussen 'n kontrole- en eksperimentele groep, is met Student-t-toetse vir ongelyke populasie-variëansies, Student-Newman-Keuls-toetse of eenrigting-variëansie-analise met die SAS®-pakket (SAS® User's Guide, 1985) uitgevoer. Betekenisvolle verskille binne groepe, byvoorbeeld tussen basislyn-, middel- of endwaardes van 'n besondere groep, is met gepaarde toetse met behulp van die SAS®-pakket uitgevoer. Betekenisvolle verskille tussen glukosetoleransiekrommes waar oppervlaktes onder die krommes nie bereken is nie, is met 'n variëansie-kovariëansie-analise met herhaalde metings met behulp van die BMDP2V-program (Dixon, 1981) bereken. Pearson-korrelasiekoëffisiënte tussen parameters is met die SAS®-pakket bereken, en in sommige gevalle is 'n stapsgewyse meervoudige lineêre regressie-analise (SAS®:PROC:STEPWISE) uitgevoer.

HOOFSTUK 4

DIE INVLOED VAN 'N WESTERSE TIPE DIEET OP PLASMASTOLLINGSFAKTORE VAN SWART PLAASARBEIDERS

OPSOMMING

'n Groep van 25 swart plaasarbeiders met 'n gebruikelike eierinname van 5/dag vir 'n gemiddelde periode van 4.1 jaar, het 'n unieke geleentheid gebied om die invloed van 'n Westerse tipe dieet op plasmastollingsfaktore te ondersoek. Die eiereters het betekenisvol meer energie, dierlike proteïene, cholesterol, vet en suikrose, en betekenisvol minder dieetvesel en askorbiensuur as 'n kontrolegroep op 'n meer tradisionele tipe dieet ingeneem. Meting van die plasmastollingsfaktore het getoon dat die eiereters betekenisvol hoër fibrinogeen en faktor IX konsentrasies en betekenisvol korter protrombientyd (PT) en geaktiveerde partiële tromboplastientyd (aPTT) gehad het. Faktor VII-waardes van beide groepe was normaal. Die antistollingsfaktore (antitrombin III en plasminogeen) se konsentrasies was verhoog in al die proefpersone. Die hoë eierinname het nie die serumlipiede van die proefpersone verhoog nie, moontlik omdat totale vetinname laag was (20% van totale energie). Totale serumproteïene, albumien en yster was ook hoër in die eiereters. Die studie het getoon dat 'n Westerse tipe dieet, met 'n gebrekkige inname van askorbiensuur en dieetvesel, sommige stollingsfaktore van swart mans verhoog. Die resultate van hierdie studie is in 1986 tydens die Suid-Afrikaanse voedingskongres asook tydens die 2e internasionale kongres oor dieet en voeding in Israel voorgedra en is reeds gepubliseer (Vorster et al., 1987a). Die resultate van die lipiede van hierdie studie is deur Silvis (1986) vir 'n M.Sc.-studie gebruik.

INLEIDING

Die Northwick Park Heart Study het getoon dat verhoogde plasmafibrinogeen en faktor VII-waardes geassosieer word met 'n verhoogde risiko vir koronêre hartvatsiekte (KHS) (Meade et al., 1980; Meade et al., 1986). Alhoewel die rol van vitamien K in die na-translasionele vorming van die γ -karboksieglutamiensuurresidu's van protrombien, faktor VII, IX, X, proteïen C en S al vir 'n geruime bekend is (West, 1985), is daar min gegewens oor die invloed van ander dieetfaktore op die konsentrasie of aktiwiteit van die stollingsfaktore. Gomperts et al. (1977) het aangetoon dat 'n vetterige maaltyd funksionele antitrombien aktiwiteit by normale, nefrotiese en sommige hiperlipiedemiese proefpersone onderdruk. 'n Akute effek van vetinname op faktor VII-aktiwiteit (Miller et al., 1986a), ondersteun ook die hipotese dat dieetvet die aktiwiteit van sommige stollingsfaktore mag beïnvloed. 'n Oormatige vet-, en 'n gebrekkige askorbiensuurinname, verhoog fibrinogeenkonsentrasies (Pickart & Thaler, 1980; Wardle et al., 1973). Daar is aanduidings dat dieetveselinname sommige stollingsfaktore in die plasma mag verlaag (Koepp & Hegewisch, 1981; Simpson et al., 1982).

Koronêre hartvatsiekte is feitlik afwesig by plattelandse swartes wat 'n tradisionele dieet volg (Walker & Walker, 1985). 'n Groep 25 manlike plaasarbeiders, werksaam op 'n eierplaas in die Magaliesburg-distrik, en wat daaglik gemiddeld 5 eiers per dag ingeneem het, het die ideale proefpersone verskaf om die invloed van verwestering van die dieet op plasmastollingsfaktore en verskeie ander fisiologiese en biochemiese parameters te ondersoek. 'n Ander groep mans, werksaam op 'n naasliggende blomplaas, en wat 'n meer tradisionele dieet gevolg het, het as kontrolegroep gedien. Die resultate het getoon dat verwestering van die dieet wel die konsentrasie en aktiwiteit van sommige stollingsfaktore verhoog.

METODES

Proefpersone

Vyftig swart mans het vrywillig aan die projek, wat deur die Etiese Komitee van die PU vir CHO goedgekeur is, deelgeneem. Besonderhede van die proefpersone, wat tydens individuele ondervraging en vanaf die plaasregisters verkry is, word in tabel 4.1 gegee. Die normale waardes van verskeie fisiologiese en biochemiese parameters (tabel 4.2), toon dat die proefpersone se algemene gesondheidstoestand goed was. Die verhoogde sistoliese bloeddruk (8 mans in elke groep het waardes bokant 140 mm Hg gehad) en die afwykings in die prekordiale elektrokardiogram wat opgemerk is, was nie betekenisvol verskillend tussen die twee groepe nie en is voorheen vir Suid-Afrikaanse swartes gerapporteer (Grusin, 1954; Seedat et al., 1982).

TABEL 4.1 GEMIDDELDE BESONDERHEDE VAN DIE SWART PLAASARBEIDERS

	Eiereters n = 25		Kontrole n = 25		*P-waarde
	Gem	Sa	Gem	Sa	
Ouderdom (jaar)	30.1	9.2	28.1	7.0	NB**
Gewig (kg)	59.6	6.4	58.1	7.0	NB
Lengte (cm)	170.4	6.2	165.8	5.5	0.007
Liggaamsgewigindeks	20.5	1.2	21.1	2.3	NB
Aktiwiteitsvlak***	1.9	0.9	1.8	0.8	NB
Aantal rokers	21		21		
Aantal daggarokers (cannabis sativa)	1		4		
Aantal sigarette/dag	5.5	5.2	4.9	3.9	NB
Aantal alkoholdrinkers	15		14		NB
Alkoholiese drank (l/week)	3.8	3.7	3.4	5.0	NB
Tydperk op plaas (jaar)	4.1	5.2	3.8	3.5	NB

* Student t-toets

** Nie betekenisvol nie ($P > 0.05$)

***Aktiwiteitskaal:

- 1 = matig
- 2 = aktief
- 3 = baie aktief

TABEL 4.2 GEMIDDELDE WAARDES VAN PARAMETERS WAT MET DIE SWART PLAASARBEIDERS SE ALGEMENE GESONDHEIDSTOESTAND VERBAND HOU

	Eiereters n=25		Kontrole n=25		*P-waarde
	Gem	Sa	Gem	Sa	
Bloeddruk (mm Hg)					
sistolies	133.0	17.0	133.9	13.3	NB**
diastolies	75.0	18.0	77.8	17.4	NB
Orale temperatuur (°C)	36.1	0.9	36.3	0.3	NB
Vastende bloedglukose (mmol/l)	4.3	0.8	4.8	0.5	0.0097
Hematokrit (%)	49.0	3.1	49.0	4.8	NB
Hemoglobien (g/dl)	11.7	1.7	13.3	1.2	0.0005
Totale serumproteien (g/dl)	8.7	0.7	8.2	0.6	0.025
Serumalbumien (g/dl)	5.5	0.4	5.2	0.4	0.025
Serumyster (mol/l)	19.8	11.9	9.7	7.1	0.0013
Serumkalsium (mmol/l)	2.4	0.6	2.2	0.2	NB
Serum-L-γ-GT(E/l)	23.1	18.0	27.0	13.3	NB

* Student t-toets

** Nic betekenisvol nie ($P > 0.05$)

Diëte

Al 50 proefpersone het daaglik twee maaltye in die onderskeie plaaskombuise genuttig. Proefpersone is individueel ondervra om gebruiklike voedselinname te meet. Voedselmodelle is gebruik om porsiegroottes te illustreer. Die kombuispersoneel is ook ondervra; bestellingslyste en spyskaart is nagegaan. Die informasie is gekodeer en met 'n rekenaarprogram, gebaseer op die 1981 voedselsamestellingstabel van die Nasionale Navorsingsinstituut vir Voedingsiektes (NIVVS) van die Suid-Afrikaanse Mediese Navorsingsraad (Gouws en Langenhoven, 1982), ontleed. Die gemiddelde gebruiklike inname van makronutriënte (tabel 4.3) toon dat die eksperimentele groep betekenisvol meer energie, dierlike proteïen, vet, cholesterol en suikrose, en betekenisvol minder dieetvesel en askorbiensuur ingeneem het. Die bydrae van vet tot die totale energie-inname was besonder laag in die eksperimentele én kontrolegroep: 20.0 en 16.4% onderskeidelik. Die dieetveselinname deur altwee groepe was laer as wat verwag is, maar is ook deur Segal & Walker (1986) by swartes opgemerk. Buiten vir die besondere lae vetinname, vertoon die dieet van die eksperimentele groep

tipiese Westerse eienskappe in vergelyking met dié van die kontrolegroep. Die gemiddelde inname van mikronutriënte word in tabel 4.4 vergelyk.

TABEL 4.3 GEMIDDELDE GEBRUIKLIKE INNAME VAN MAKRONUTRIËNTE DEUR DIE SWART PLAASARBEIDERS

Nutriënt	Eiereters n = 25		Kontrole n = 25		*P-waarde
	Gem	Sa	Gem	Sa	
Totale energie (MJ)	13.25	1.5	10.5	3.1	0.0006
Totale proteïen (g)	98.2	13.6	74.4	21.7	0.0001
Plantproteïen (g)	44.0	9.6	49.0	17.0	NB**
Dierlike proteïen (g)	51.2	11.8	24.9	13.3	0.0001
% Energie : totale proteïen	12.6	1.0	12.1	1.6	NB
% Energie : dierlike proteïen	6.6		3.8		
Totale vet (g)	69.3	13.0	42.8	11.7	0.0001
Versadigde vet (g)	17.4	5.6	13.1	5.8	0.0118
Mono-onversadigde vet (g)	21.0	3.1	9.8	4.8	0.0001
Poli-onversadigde vet (g)	13.0	3.1	4.7	3.2	0.0001
P/V-verhouding***	0.78	0.19	0.42	0.27	0.0001
% Energie : totale vet	20.0	3.7	16.4	6.1	0.0201
Cholesterol (mg)	1238.8	222.5	141.9	71.7	0.0001
Cholesterol (mg/1000 kJ)	93.5	11.7	13.5	7.0	0.0001
Totale koolhidrate (g)	513.1	70.9	453.8	154.1	NB
% Energie : koolhidrate	65.8	4.5	72.4	6.8	0.0004
Totale dieetvesel (g)	10.7	5.3	14.0	6.2	0.0550
Dieetvesel : (g/1000 kJ)	0.8	0.4	1.4	0.6	0.0006
Sukrose (g)	55.3	25.1	30.4	21.9	0.0006
% Energie : sukrose	7.1	3.5	4.9	3.7	0.0007

* Student t-toets

** Nie betekenisvol nie ($P > 0.05$)

*** Poli-onversadigde/versadigde vetsuurverhouding

TABEL 4.4 GEMIDDELDE GEBRUIKLIKE INNAME VAN MIKRONUTRIËNTE DEUR DIE SWART PLAASARBEIDERS

Nutriënt	Eiereters n = 25		Kontrole n = 25		*P-waarde
	Gem	Sa	Gem	Sa	
Kalsium (mg)	738.0	258.5	566.3	307.6	0.04
Yster (mg)	15.4	2.3	11.6	3.6	0.0001
Magnesium (mg)	430.7	78.7	414.5	133.6	NB**
Fosfor (mg)	1724.3	250.4	1293.1	388.3	0.0001
Kalium (mg)	2440.8	440.3	2174.0	649.4	NB
Natrium (mg)	1261.4	364.1	779.1	410.7	0.0001
Sink (mg)	13.8	2.0	11.0	3.6	0.002
Koper (mg)	1.1	0.5	0.7	0.3	0.0006
Vitamiën A (RE)	543.6	152.2	300.1	147.6	0.0001
Tiamien (mg)	2.1	0.3	1.8	0.6	0.06
Riboflaviën (mg)	2.2	0.4	2.1	0.9	NB
Nikotiensuur (mg)	13.0	3.3	12.7	4.1	NB
Vitamiën B6 (mg)	0.8	0.2	0.5	0.2	0.0001
Foliensuur (µg)	221.6	79.2	111.2	47.1	0.0001
Vitamiën B12 (µg)	5.6	1.5	2.5	1.4	0.0001
Askorbiensuur (mg)	33.6	16.2	75.1	58.3	0.0029

* Student t-toets

** Nie betekenisvol nie ($P > 0.05$)

TABEL 4.5 GEMIDDELDE SERUMLIPIEDE VAN DIE SWART PLAASARBEIDERS

Serumlipiede (mmol/l)	Eiereters n = 25		Kontrole n = 25		*P-waarde
	Gem	St	Gem	St	
Totale cholesterol (TC)	4.7	0.9	4.1	1.0	0.023
HDL-C	1.6	0.2	1.5	0.6	NB**
% HDL-C van TC	33.7	6.3	37.0	13.7	NB
LDL-C	2.7	0.9	2.1	0.9	0.027
VLDL-C	0.4	0.2	0.5	0.2	NB
Vrye cholesterol (VC)	1.5	0.3	1.4	0.3	NB
% VC van TC	33.3	6.6	35.0	5.6	NB
Triasielgliserole (TG)	1.1	0.4	1.4	0.3	0.01

* Student t-toets

** NB : Nie betekenisvol nie ($P > 0.05$)

Eksperimenteel

Proefpersone het vir 12 uur gevas. Nadat hulle geweeg en gemeet is, is 'n elektrokardiogram (al 12 afleidings) van elke proefpersoon geregistreer. Bloeddruk (gemiddeld van 3 metings in 'n lê-posisie) en orale temperatuur is daarna geneem. Kapillêre bloedmonsters is gebruik om bloedglukose, hematokrit en hemoglobien te bepaal. 'n Urienmonster is verkry vir kwalitatiewe bepalings van proteïen, bloed, glukose en ketone. Twee 10 ml-vastende veneuse bloedmonsters is van elke proefpersoon getrek. Druk op die vene is slegs toegepas as 'n monster

nie andersins verkry kon word nie. Een monster is gebruik vir die bereiding van serum waarop bloedlipiede, L- γ -glutamyltransferase (om gerapporteerde alkoholiname te kontroleer), totale proteïen, albumien, kalsium en yster, met die metodes in hoofstuk 3 beskryf, bepaal is. Die ander monster is gebruik vir bereiding van sitraatplasma vir bepaling van die onderskeie stollingsfaktore, soos in hoofstuk 3 beskryf is.

Statistiese verwerking

Betekenisvolle verskille tussen groepe is met die Student-t-toets vir ongelyke populasievariansies bereken (Snedecor & Cochran, 1967).

RESULTATE

Tabel 4.5 toon dat 'n gebruikelike hoë eierinname nie die eksperimentele groep se lipoproteïenprofiel nadelig beïnvloed het nie. Silvis (1986), wat die resultate in diepte bespreek en probeer verklaar het, meen dat die lae vetinname van die eiereters hul moontlik teen 'n hiperchlosterolemiese effek van dieetcholesterol kon beskerm. Die eiereters het betekenisvol hoër konsentrasies totale serumproteïen, albumien en yster gehad. Laasgenoemde reflekteer waarskynlik die groter ysterinname van die eiereters.

Tabel 4.6 vergelyk die plasmastollingsfaktore van die twee groepe. Fibrinogeen en faktor IX, sowel as PT (protrombientyd) en aPTT (geaktiveerde tromboplastientyd) van die eiereters was betekenisvol hoër as dié van die kontrolegroep. Die meeste van die proefpersone se stollingsfaktore het binne die "normale" grense wat Meade et al. (1977) beskryf het, geval. Die gemiddelde fibrinogeenwaarde van beide groepe was egter hoër as die 259.0 ± 64 mg/dl wat Reid (1982), vir manlike Nigeriërs gerapporteer het. Die eiereters se gemiddelde waarde was ook aansienlik hoër as die 284.2 ± 69.2 mg/dl van die 1410 mans in die Northwick Park Heart Study (Meade et al., 1977). Faktor VII van beide groepe was normaal. Die konsentrasie van die antistollingsfaktore (antitrombin III en plasminogeen) van altwee groepe was hoër as dié van 'n normale kontrolemensplasma.

TABEL 4.6 VERGELYKING VAN DIE PLASMASTOLLINGSFAKTORE VAN DIE SWART EIERETERS MET DIE KONTROLEGROEP

Stollingsfaktor	Eiereters n = 25		Kontrole n = 25		*P-waarde
	Gem	Sa	Gem	Sa	
Fibrinogeen (mg/dl)	345.2	63.4	279.4	52.6	0.01
PT***	0.89	0.06	0.95	0.08	0.05
aPTT	0.95	0.08	1.11	0.15	0.05
TT	0.89	0.07	0.87	0.07	NB**
Faktor : II	0.98	0.05	1.03	0.08	NB
V	0.97	0.06	0.88	0.07	NB
VII	0.99	0.14	0.99	0.10	NB
VIII	1.29	0.15	1.34	0.08	NB
IX	0.92	0.03	0.96	0.04	0.03
X	0.90	0.08	0.93	0.10	NB
XI	0.93	0.06	0.95	0.08	NB
XII	0.98	0.06	1.03	0.09	NB
Antitrombin III	1.02	0.07	1.05	0.09	NB
Plasminogeen	1.11	0.08	1.13	0.08	NB

* Student t-toets

** Nie betekenisvol nie ($P > 0.06$)

***aPTT (geaktiveerde tromboplastientyd), PT (protrombientyd) en TT (trombientyd) is as 'n verhouding ten opsigte van normale kontrole mensplasma uitgedruk. 'n Verhouding kleiner as een dui op 'n verhoogde aktiwiteit (konsentrasie) van stollingsfaktore

BESPREKING

Die drie opvallende waarnemings in verband met die plasmastollingsfaktore van die proefpersone is die verhoogde fibrinogeenkonsentrasie van die eiereters, die normale waardes vir faktor VII en die verhoogde konsentrasie van die antistollingsfaktore van beide groepe.

Van die bekende faktore wat fibrinogeenkonsentrasie van plasma verhoog, is toenemende ouderdom en vetsug (Meade et al., 1979), rook van sigarette (Ditenfass, 1975), lae sosiale klas en werkspanning (Markowe et al., 1985), hipertriegliseriedemie (Simpson et al., 1983), en diabetes mellitus (Wardle et al., 1973). Hierdie faktore het waarskynlik nie betekenisvol tot die eiereters se verhoogde fibrinogeen bygedra nie, omdat hulle òf nie voorgekom het nie (diabetes mellitus en hipertriegliseriedemie), òf nie betekenisvol van die kontrolegroep verskil het nie (ouderdom, liggaamsgewigindeks, aantal rokers, hoeveelheid sigarette per dag en sosiale klas). Werkspanning ("job stress") is nie gemeet nie, maar aangesien albei groepe plaasarbeiders was, word aanvaar dat hierdie parameter ook by die twee groepe sal ooreenstem.

Dit word beweer dat 'n gebrekkige inname van askorbiensuur moontlik fibrinogeenkonsentrasie kan verhoog (Workman & Lundblad, 1977; Pickart & Thaler, 1980). Die eiereters het betekenisvol minder askorbiensuur as die kontrolegroep ingeneem, en ook minder as die 45 mg/dag wat aanbeveel word (Food and Nutrition Board, 1980).

Askorbiensuur kom hoofsaaklik in ongeprosesseerde plantaardige voedsel voor. 'n Dieet waar plantaardige voedsel tot 'n groot mate met dierlike voedsel en geprosesseerde verfynde voedsel vervang word (soos wat met verwestering van die dieet gebeur), sal dus minder dieetvesel en askorbiensuur bevat, tensy spesiaal ryk bronne hiervan in die dieet ingesluit word. Die eiereters het so 'n dieet gevolg. Dit is dus moontlik dat 'n kombinasie van faktore wat die balans in die dieet versteur het, tot die verhoogde fibrinogeen kon bydra. Silvis (1986) het geargumenteer dat die lae vetinname van hierdie eiereters hulle moontlik

teen 'n hipercholesterolemiese effek van die eiers "beskerm" het. Dit is interessant dat die lae vetinname hulle nie teen die hiperfibrinogeniese effek van die Westerse tipe dieet kon beskerm nie.

Die tweede waarneming wat aandag verdien, is die normale konsentrasie van faktor VII by beide groepe. Die Northwick Park Heart Study (Meade et al., 1986), het getoon dat verhoogde fibrinogeen en faktor VII (koagulantaktiwiteit) met 'n verhoogde risiko vir koronêre hartvatsiekte geassosieer word. Faktor VII-aktiwiteit en -konsentrasie word met vetinname geassosieer (Gomperts et al., 1977; Miller et al., 1986a). Dit is dus moontlik dat die lae vetinname van die proefpersone hulle teen koronêre hartvatsiekte sal beskerm as gevolg van die effek daarvan op faktor VII-aktiwiteit. Die moontlikheid dat die swart mans geneties lae faktor VII-konsentrasies het, kan nie uitgesluit word nie. Meade et al. (1978) het ook laer waardes vir swartes gerapporteer.

Die verhoogde antitrombien III-konsentrasies is ook deur Franz et al. (1986) by plattelandse en stedelike swartes aangetoon. Antitrombien III voorkom stolling van sirkulerende bloed deurdat dit trombien, faktor Xa en IXa inhibeer (West, 1985). Verhoogde antitrombien III-konsentrasies mag dus veneuse trombusvorming inhibeer. Alhoewel Franz et al. (1986) aangetoon het dat veneuse trombo-embolisme meer by swartes voorkom as wat vroeër gemeen is, is daar heelwat outeurs wat aangetoon het dat die voorkoms daarvan minder by swartes as by blankes is (Coon & Collier, 1959; Franz et al. 1961; Gelfand, 1943). Dit is moontlik dat die verhoogde antitrombien III vir hierdie effek verantwoordelik is.

Die verhoogde plasminogeenkonsentrasies van die proefpersone mag moontlik vir die verhoogde fibrinolitiese aktiwiteit verantwoordelik wees wat deur verskeie outeurs by swartes in Suid-Afrika (Franz et al., 1980; Merskey et al., 1958; Walker, 1961) en in Amerika (Dischinger et al., 1980), waargeneem is. Plasminogeen is 'n pro-ensiem wat deur plasminogeenaktiveerders (plasma- en weefselaktiveerders en urokinase) na plasmien verander word (Hirsh & Brain, 1979; West, 1985). Laasgenoemde breek fibrien en fibrinogeen na kleiner molekules af. Plasmien self word vinnig deur antiplasmiene geïnaktiveer (Hirsh & Brain,

1979). Die vorming van plasmien is onder andere afhanklik van die plasmakonsentrasie van plasminogeen (Reiner & Bell, 1984), en dit is dus moontlik dat die verhoogde plasminogeenkonsentrasies van die swart proefpersone, die groter fibrinolitiese aktiwiteit van swartes kan verklaar. Franz et al. (1986) het op grond van verskille in plasmakonsentrasies van onder andere antitrombien III en plasminogeen tussen plattelandse swartes, stedelike swartes en blankes, geargumenteer dat parameters wat tussen beide swart groepe en blankes verskil, geneties bepaal word. Parameters wat tussen die twee swart groepe verskil, word deur omgewingsfaktore beïnvloed. Die resultate van die onderhawige studie ondersteun hulle gevolgtrekking dat die swartes geneties hoër konsentrasies antitrombien III en plasminogeen het, omdat die Westerse tipe dieet wat die eiereters gevolg het, nie 'n verskil in hierdie parameters veroorsaak het nie.

GEVOLGTREKKING

Hierdie studie het getoon dat 'n Westerse tipe dieet wat meer dierlike proteïen, vet, cholesterol en suikrose, en minder dieetvesel en askorbiensuur as 'n tradisionele tipe "Afrikadieet" bevat, plasmafibrinogeen en faktor IX-waardes by swart mans verhoog het. Die dieet het nie die faktor VII-konsentrasies, wat saam met fibrinogeen as 'n risikofaktor vir koronêre hartvatsiekte beskou word, verhoog nie. Die lae totale vetiname van die proefpersone het hulle waarskynlik teen 'n verhoging van faktor VII beskerm. Die dieet het ook nie die konsentrasie van antitrombien III en plasminogeen verlaag nie, moontlik omdat hierdie parameters by swartes deur genetiese faktore bepaal word.

HOOFSTUK 5

DIE INVLOED VAN 'N WESTERSE TIPE DIEET OP SERUMLIPIEDE EN PLASMAFIBRINOGEEN VAN KLEURLINGE

OPSOMMING

Die invloed van 'n gebruikelike hoë eierinname (1026 mg cholesterol/dag) en 'n hoë suikrose-inname (22% van totale energie) is by 30 kleurlingvrywilligers, wat in subgroepe op grond van eierinname onderverdeel is, ondersoek. Gemiddelde dieetveselinname was laag (15.4 g/dag). Resultate het getoon dat die eiereters (n=11), wat 'n matige vetinname gehad het (33% van totale energie), met 'n P/V-verhouding van 0.9, se totale serumcholesterol (TC), HDL-C, LDL-C en TG nie betekenisvol van 'n gepaste kontrolegroep verskil het nie. Die kontrolegroep (n=11) wat betekenisvol meer van hul energie as suikrose ingeneem het, het betekenisvol hoër plasmafibrinogeenwaarde gehad. Die helfte van die 30 kleurlinge se fibrinogeenwaardes was hoër as 350 mg/dl. Gemiddelde fibrinogeen van rokers (70% van die proefpersone), het nie betekenisvol van die nie-rokers verskil nie. Dit is moontlik dat die verwestering van die dieet (verlaagde dieetvesel- en verhoogde suikrose-inname) tot die verhoogde fibrinogeen, wat as 'n risikofaktor vir koronêre hartvatsiekte beskou kan word, kon bydra. Die resultate van hierdie studie is in 1986 tydens die 2e internasionale kongres oor dieet en voeding in Israel voorgedra en is reeds vir publikasie voorgelê.

INLEIDING

Wyndam (1981) se gekombineerde sterftesyfer vir koronêre hartvatsiekte (KHS), beroerte en hipertensie het getoon dat die kleurlinge in Suid-Afrika 'n hoër sterftesyfer as die blankes en swartes, maar 'n laer een as die Indiërs aan hierdie drie vaskulêre siektes het. Steyn et al. (1985) het onlangs gerapporteer dat die gevestigde risikofaktore vir KHS (hipercholesterolemie, hipertensie en die rookgewoonte), asook ander risikofaktore (familiegeskiedenis vir KHS, onaktiwiteit, oorgewig, hiperurisemie en hipertriglisieriedemie) 'n hoë voorkoms onder 976 kleurlinge van die Kaapse Skiereiland gehad het.

Abnormale hemostase, en veral hiperkoaguleerbaarheid van bloed as gevolg van verhoogde plasmafibrinogeen en ander stollingsfaktore, het die afgelope paar jaar as nog 'n risikofaktor vir KHS na vore getree (Meade et al., 1984; Yarnell et al., 1986).

Op grond van die resultate van die studie met die swart eiereters (hoofstuk 4), is besluit om ook in kleurlinge die effek van 'n hoë gebruiklike eierinname, en moontlike verwestering van die dieet, op serumlipiede en plasmastollingsfaktore te ondersoek. Die 30 proefpersone was almal lede van gesinne woonagtig op 'n eierplaas in die Humansdorpdistrik. Van die 30 het 11 gebruiklik twee of meer eiers per dag ingeneem. Resultate van dieetontledings het getoon dat hierdie kleurlinge ook groot hoeveelhede sukrose ingeneem het, en dat die gevolge van 'n verskuiwing in die dieet van onverfynde koolhidraatbronne na verfynde koolhidrate, waarskynlik as gevolg van effekte op serumcholesterol en fibrinogeen, moontlik tot die verhoging van hulle risiko vir KHS bygedra het.

METODES

Proefpersone

Dertig kleurlinge (15 mans en 15 dames) het vrywillig ingestem om aan die projek, wat deur die Etiese Komitee van die PU vir CHO goedgekeur is, deel te neem. Die proefpersone was almal woonagtig op 'n eierplaas in die Humansdorpdistrik, en het as deel van hul soldy rantsoene van gekraakte eiers, hoenders, suiker en verfynde broodmeelblom ontvang. 'n Groep proefpersone van 11 is voor die aanvang van die studie op grond van hul daaglikse eierinname saamgestel. 'n Kontrolegroep, gebaseer op ooreenstemmende geslag, ouderdom, liggaamsgewigindeks en lae eierinname, is uit die oorblywende proefpersone saamgestel. Omdat beide groepe se gebruikelike dieet tipiese Westerse eienskappe vertoon het, is gemiddeldes van alle parameters ook vir die hele groep en vir mans en dames apart gerapporteer. Die indeling van die groepe verskyn in tabel 5.1 Gemiddelde persoonlike besonderhede van die verskillende groepe word in tabel 5.2 gegee.

TABEL 5.1 BESKRYWING VAN SUBGROEPE : KLEURLINGPROEFPERSONE

Groep	Beskrywing	Aantal
Hele	Alle proefpersone	30
Manlik	Mans	16
Vroulik	Dames	14
Eksperimenteel	Proefpersone wat meer as twee eiers / dag ingeneem het	11 : 7 mans 4 dames
Kontrole	Proefpersone wat minder as twee eiers / dag ingeneem het, gepas volgens geslag, LGI* en ouderdom	11 : 7 mans 4 dames

TABEL 5.2 BESONDERHEDE VAN KLEURLINGE IN SUBGROEPE

Besonderhede	Totaal n=30		Mans n=16		Dames n=14		Eiereters n=11		Kontrole n=11		**P-waarde
	Gem	St	Gem	St	Gem	St	Gem	St	Gem	St	
Ouderdom (jaar)	38.6	8.2	39.3	7.6	37.1	8.2	35.1	8.3	40.0	7.8	NB***
Gewig (kg)	59.3	10.5	57.1	5.4	62.2	13.2	57.6	10.4	59.2	12.6	NB
Lengte (m)	1.6	0.1	1.6	0.1	1.6	0.1	1.6	0.1	1.6	0.1	NB
LGI (kg/m)	23.2	4.9	21.3	2.6	25.4	5.6	22.5	4.1	22.9	6.1	NB
Aantal rokers	21		11		10		7		9		
Aantal sigarette/dag	9.3	7.2	11.4	6.4	7.7	7.8	5.8	2.6	11.9	6.3	0.025
Aktiwiteitsvlak*	1.4	0.8	1.8	0.4	0.9	0.8	1.3	0.8	1.5	0.8	NB
Tydperk op plaas (jaar)	7.9	7.0	7.8	7.1	7.9	7.4	2.7	1.9	12.7	6.8	0.001

* Aktiwiteitskaal: 1 = onaktief; 2 = aktief; 3 = baie aktief

** Betekenisvolle verskille tussen eiereters en kontrolegroep : Student t-toets

*** NB : Nie betekenisvol nie : $P > 0.05$

Diëte

Gebruiklike voedselinname is tydens persoonlike onderhoude met die voedselfrekwensievraelys (hoofstuk 3) gemeet. Voedselmodelle is gebruik om porsiegroottes te illustreer. Gerapporteerde suikerinname is met maandelikse suiker-rantsoene en gesinsamestelling gekontroleer. Die informasie is gekodeer en met die rekenaarprogram van die NNIVS, gebaseer op die 1981 voedselsamestellingstabel (Gouws & Langenhoven, 1982), ontleed. Makronutriëntinnames word in tabel 5.3 gegee en mikronutriëntinnames in tabel 5.4.

Eksperimenteel

Proefpersone het na 'n 12-uur vasperiode by 'n tydelike veldlaboratorium gerapporteer. Alle meetprosedures is eers aan proefpersone gedemonstreer. Proefpersone is gemeet en geweeg, waarna 'n EKG (12 afleidings by die mans en die standaardledemaatafleidings by die dames) geregistreer, en die gemiddeld van 3 bloeddrukmetings in 'n lê-posisie, geneem is. Kapillêre bloedmonsters is met 'n outomatiese lanset verkry vir die bepaling van vastende bloedglukose, hematokrit en hemoglobien. Twee 10 ml-veneuse bloedmonsters is getrek vir die bereiding van serum en sitraatplasma. Druk op die vene is slegs toegepas as 'n monster nie andersins verkry kon word nie. Die serum is gebruik vir die bepaling van totale cholesterol (TC), laedigheidslipoproteïen-cholesterol (LDL-C), hoëdigheidslipoproteïen-cholesterol (HDL), onveresterde of vrye cholesterol (VC), L-gamma-glutamieltransferase (γ -GT), triasielgliserole (TG), totale proteïen, albumien, kalsium, magnesium en yster, met ensiematiese en kolorimetriese toetsstelle van Boehringer Mannheim (Mannheim, Wes-Duitsland) en Merckotest® (Diagnostica Merck, Darmstadt, Wes-Duitsland). Interne en eksterne standaarde, sowel as geskikte kontroleserums in normale en patologiese grense is gebruik (kyk hoofstuk 3 vir 'n volledige beskrywing van die metodes). Die sitraatplasma is gebruik vir die bepaling van fibrinogeen, PT (protrombientyd) en aPTT (geaktiveerde tromboplastientyd), met die metodes in hoofstuk 3 beskryf. Ivy-bloeitye is met 'n wegdoenbare Simplate II®-apparaat (General Diagnostics, Morris Plains, New Jersey), op die boonste oppervlak van die voorarm bepaal, terwyl 'n druk van 40 mm Hg op die vene toegepas is. Urinenmonsters is versamel vir die kwalitatiewe meting van glukose, ketone, proteïen en bloed in urien.

Statistiese verwerkings

Betekenisvolle verskille in alle parameters tussen die eiereters en kontrolegroep is met 'n Student-t-toets vir ongelyke populasievariansies (Snedecor & Cochran, 1967) bereken. Omdat beide groepe se dieet tipiese Westerse eienskappe vertoon het, is korrelasies tussen nutriëntinnames en alle bloedparameters vir al die groepe deur die Statistiese Konsultasiediens van die PU vir CHO bereken.

RESULTATE

Nutriëntinnames

Tabel 5.3 toon dat die proefpersone 'n matige vetinname gehad het. Vet het ongeveer 33% tot die totale energie van die dieet bygedra. Die eiereters het betekenisvol meer cholesterol en totale proteïen (% van energie) ingeneem. Hulle het ook betekenisvol meer kalsium, fosfor, vitamien B₁, B₁₂ en foliensuur ingeneem (tabel 5.4). Bygevoegde suikrose het in albei groepe 'n substansiële deel van die totale energie gelewer (15.4 en 22.3%), maar was betekenisvol hoër by die kontrolegroep (tabel 5.3). Proefpersone het voldoende proteïen ingeneem, maar minder as die aanbevole hoeveelhede (Food and Nutrition Board, 1980) vir kalsium, yster (slegs dames), sink, koper, vitamien B₂, B₆ en foliensuur (tabel 5.5). Uit tabel 5.6 blyk dat die hoë suikrose-inname waarskynlik tot 'n groot mate vir hierdie wanbalans in die dieet teenwoordig was, omdat 5 van die 7 nutriënte wat onvoldoende ingeneem is, hoogs betekenisvolle negatiewe korrelasies met die % energie deur suikrose voorsien, vertoon het. Die inname van dieetvesel was laag (15.4 ± 7,0 g/dag vir die hele groep). Die eetpatroon van die kleurlinge bevestig Heaton et al. (1983) se waarneming dat 'n dieet met groot hoeveelhede

verfynde koolhidrate, nie net 'n verlaagde dieetveselinname tot gevolg het nie, maar ook kan lei tot 'n gebrekkige inname van sommige vitamieë en minerale.

TABEL 5.3 GEMIDDELTE GEBRUIKLIKE INNAME VAN MAKRONUTRIENTE VAN KLEURLINGE IN SUBGROEPE

Nutriënte	Totaal n=30		Mans n=16		Dames n=14		Eiereters n=11		Kontrole n=11		*P-waarde
	Gem	Sa	Gem	Sa	Gem	Sa	Gem	Sa	Gem	Sa	
Totale energie (MJ)	11.7	4.0	13.2	4.4	10.1	3.0	12.9	4.8	11.9	2.9	NB**
Totale proteien (g)	74.1	26.6	82.8	23.6	65.8	27.4	88.5	28.0	72.8	18.4	NB
Plantproteien (g)	36.3	17.9	40.7	19.8	29.7	11.8	41.6	19.9	37.3	15.8	NB
Dierlike proteien (g)	37.6	17.4	41.8	12.9	35.9	19.4	46.8	17.5	35.5	16.0	NB
% Energie : proteien	10.9	2.1	10.8	1.1	11.0	2.8	12.1	2.6	10.4	1.4	NB
% Energie : plantproteien	5.7	2.3	5.8	1.9	6.0	2.3	6.5	2.3	5.3	2.2	NB
% Energie : dierproteien	5.1	1.0	5.1	1.0	4.9	0.9	5.3	0.8	5.2	1.1	NB
Plant-/dierproteien	1.2	1.7	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0	0.6	1.8	2.6	NB
Totale vet (g)	96.5	38.8	111.4	43.8	80.2	27.1	113.2	50.6	96.6	24.7	NB
Versadigde vet (g)	28.5	11.1	32.8	12.0	24.6	9.2	33.0	13.8	27.6	7.4	NB
Mono-onversadigde vet (g)	36.0	15.9	41.8	18.3	29.4	10.3	42.1	21.1	37.3	11.0	NB
Poli-onversadigde vet (g)	24.1	11.1	28.3	12.2	19.0	7.1	27.6	15.1	24.9	7.4	NB
P/V-verhouding	0.9	0.2	0.9	0.2	0.8	0.3	0.9	0.2	0.9	0.3	NB
% Energie : vet	31.3	4.7	32.4	5.0	30.1	4.5	33.2	3.5	31.4	5.7	NB
Cholesterol (mg)	574.8	401.3	628.9	362.1	561.5	432.0	1025.5	261.8	358.5	174.6	0.01
Cholesterol (mg/MJ)	50.7	32.8	49.4	26.1	55.2	37.3	86.2	22.7	31.7	14.9	0.01
Totale koolhidrate (g)	411.4	140.3	453.2	155.1	362.0	111.4	431.1	159.2	420.9	120.2	NB
% Energie : koolhidrate	59.3	5.4	58.2	4.9	60.2	6.0	56.1	3.8	59.4	5.4	NB
Totale dieetvesel (g)	15.4	7.0	16.6	7.3	13.7	6.4	17.1	8.1	15.5	6.0	NB
Dieetvesel (g/MJ)	1.3	0.2	1.2	0.2	1.3	0.3	1.2	0.2	1.3	0.3	NB
Sukrose (g)	137.5	60.3	154.6	59.2	125.6	59.6	109.9	46.1	155.4	69.9	NB
% Energie : suikrose	21.1	9.1	20.8	8.4	22.2	9.7	15.4	6.1	22.3	9.1	0.1

* Betekenisvolle verskille tussen eiereters en kontrolegroep : Student t-toets

** Nie betekenisvol nie : $P > 0.05$

TABEL 5.4 GEMIDDELDE GEBRUIKLIKE INNAME VAN MIKRONUTRIENTE VAN KLEURLINGE IN SUBGROEPE

Nutriënt	Totaal n=30		Mans n=16		Dames n=14		Eiereters n=11		Kontrole n=11		*P-waarde
	Gem	Sa	Gem	Sa	Gem	Sa	Gem	Sa	Gem	Sa	
Kalsium (mg)	457.8	266.3	478.3	237.3	437.3	306.1	601.9	315.8	344.6	101.2	0.05
Yster (mg)	14.3	5.9	15.4	5.7	13.4	6.4	15.5	7.3	15.3	3.8	NB**
Magnesium (mg)	248.2	106.1	262.9	101.0	227.6	111.3	293.4	126.7	234.3	71.9	NB
Fosfor (g)	1.1	0.4	1.2	0.4	1.0	0.5	1.4	0.5	1.0	0.2	0.05
Kalium (g)	2.4	0.8	2.6	0.8	2.2	0.7	2.7	0.9	2.2	0.6	NB
Natrium (g)	1.9	0.8	2.2	0.8	1.5	0.6	2.0	0.9	2.0	0.8	NB
Sink (mg)	9.5	3.9	10.4	3.5	8.5	4.3	11.3	4.3	9.2	3.2	NB
Koper (mg)	1.3	0.5	1.5	0.5	1.2	0.5	1.5	0.6	1.3	0.4	NB
Vitamiën : A (RE)	1.1	0.9	1.2	1.0	0.9	0.9	1.5	1.4	0.9	0.4	NB
Tiamien (mg)	1.3	0.5	1.4	0.5	1.1	0.5	1.5	0.6	1.2	0.5	NB
Riboflavin (mg)	1.1	0.5	1.2	0.4	1.1	0.7	1.5	0.6	0.9	0.2	0.03
Nikotiensuur (mg)	15.2	5.6	17.4	6.3	13.3	4.4	15.3	6.2	17.0	4.8	NB
Vitamiën B6 (mg)	1.2	0.4	1.3	0.4	1.1	0.3	1.3	0.4	1.2	0.4	NB
Folienzuur (µg)	186.8	76.0	206.9	79.0	163.5	69.8	236.2	68.6	173.9	58.6	0.05
Vitamiën B12 (µg)	3.2	2.6	3.4	2.5	3.2	2.6	5.1	3.0	2.0	1.1	0.01
Askorbiensuur (mg)	58.0	22.8	63.1	22.3	54.3	20.4	55.9	22.5	59.6	25.7	NB

* Betekenisvolle verskille tussen eiereters en kontrolegroep : Student t-toets

** Nie betekenisvol nie : $P > 0.05$

TABEL 5.5 VERGELYKING VAN GEMIDDELDE NUTRIENTINNAMES MET AANBEVOLE DAAGLIKSE HOEVEELHEDE (UITGEDRUK AS % VAN AANBEVOLE HOEVEELHEID)*

Nutriënt	Mans	Dames
Totale proteïen	147.9	149.5
Kalsium	59.8	54.7
Yster	154.0	74.4
Magnesium	75.1	75.9
Fosfor	150.3	125.4
Kalium	46.7 - 140.7	39.0 - 116.9
Sink	69.3	56.7
Koper	50.0 - 75.0	40.0 - 60.0
Vitamiën A	118.7	112.7
Tiamien	100.0	100.0
Riboflavin	66.0	84.6
Nikotiensuur	96.6	95.0
Vitamiën B6	59.0	55.0
Folienzuur	51.7	40.9
Vitamiën B12	113.3	106.7
Askorbiensuur	108.5	90.5

* Aanbevole hoeveelhede : Food and Nutrition Board, 1980

TABEL 5.6 KORRELASIES TUSSEN % ENERGIE DEUR SUKROSE GELEWER EN ANDER NUTRIËNTINNAMES (N = 30)

Nutriënt	Korrelasiekoeffisiënt	P-waarde
Kalsium	-0.48	0.01
Magnesium	-0.62	0.001
Fosfor	-0.58	0.001
Kalium	-0.42	0.02
Sink	-0.47	0.01
Koper	-0.40	0.03
Tiamien	-0.60	0.001
Riboflavin	-0.52	0.003
Foliesuur	-0.57	0.001
Vitamiën B	-0.33	0.07

Algemene gesondheidstoestand

Die algemene gesondheidstoestand van die meerderheid proefpersone was goed, soos blyk uit tabel 5.7. Geen betekenisvolle verskille het tussen die eiereters en kontrolegroep voorgekom nie. Gerapporteerde alkoholverbruik was besonder laag en is bevestig deur normale waardes vir γ -GT. Die gemiddelde bloeddruk vir die hele groep was binne normale perke. Indien die Wêreldgesondheidsorganisasie se standaard van 160/96 mm Hg vir hipertensie toegepas word (WHO Expert Committee, 1978), was 13% van die mans en 40% van die dames egter hipertensief. Indien 140/90 mm Hg as afsnypunt gebruik word, was 60% van beide mans en dames hipertensief. Steyn et al. (1985) het getoon dat 18% van die 976 kleurlinge in die Kaapse Skiereilandopname hipertensief was. Van die 30 proefpersone het 3 mans en 2 dames ST-segmentverskuiwings, wat op koronêre iskemie kan dui, vertoon. Die voorkoms van die konvensionele risikofaktore vir KHS, asook ander geassosieerde faktore by hierdie 5 proefpersone word in tabel 5.8 gegee. Een proefpersoon het verhoogde diastoliese bloeddruk gehad; een was effens hipercholesterolemies (5.7

mmol/l of 220 mg/dl); een het 'n laer % HDL-C van TC as die 20% gehad wat as beskermend teen KHS beskou word (Gordon et al., 1977); twee se liggaamsgewigindeks was groter as 24, wat op oorgewig dui (Bray, 1978); vier van die proefpersone het gerook en al vyf het verhoogde plasmafibrinogeenvlakke gehad.

TABEL 5.7 GEMIDDELDE WAARDES VAN PARAMETERS WAT MET DIE KLEURLINGPROEFPERSONE SE ALGEMENE GESONDHEIDSTOESTAND VERBAND HOU

Parameter	Totaal n=30		Mans n=16		Dames n=14		Eiereters n=11		Kontrole n=11		*P-waarde
	Gem	St	Gem	St	Gem	St	Gem	St	Gem	St	
Bloeddruk (mm Hg) :											
sistolies	138.2	15.9	135.6	9.4	141.6	20.1	134.5	10.5	132.4	9.2	NB**
diastolies	91.2	16.0	86.2	10.9	97.2	18.4	85.7	12.0	84.5	8.1	NB
Bloedglukose (mmol/l)	5.1	0.6	5.1	0.7	5.1	0.6	5.2	0.7	5.2	0.7	NB
L- - GT (E/l)	23.9	13.7	23.4	11.1	24.1	16.6	30.4	17.0	20.0	7.9	NB
Hemoglobien (mmol/l)	8.9	1.3	9.2	1.3	8.6	1.3	9.4	1.2	8.5	1.6	NB
Hematokrit (%)	45.0	4.8	47.4	2.3	41.9	5.2	46.6	4.2	44.8	6.0	NB
Hartfrekwensie	65.1	12.6	48.7	7.8	72.3	13.6	59.3	10.5	64.3	10.9	NB
Totale serumproteien (g/dl)	8.0	0.5	7.9	0.5	8.0	0.6	7.8	0.6	7.9	0.5	NB
Serumalbumien (g/dl)	4.4	0.5	4.4	0.4	4.4	0.6	4.4	0.6	4.4	0.4	NB
Serumyster (mol/l)	14.3	5.9	14.6	5.6	13.9	6.1	15.5	7.0	15.3	3.6	NB
Serumkalsium (mmol/l)	2.6	0.2	2.3	0.1	2.4	0.3	2.4	0.1	2.3	0.1	NB
Serummagnesium (mmol/l)	0.9	0.2	0.9	0.2	1.0	0.2	1.0	0.3	0.9	0.2	NB

* Betekenisvolle verskille tussen eiereters en kontrolegroep : Student t-toets

** NB: Nie betekenisvol nie: $P > 0.05$

TABEL 5.8 DIE VOORKOMS VAN RISIKOFAKTORE VIR KHS* BY VYF PROEFPERSONE MET ST-SEGMENTVERSKUIWINGS VAN DIE ELEKTROKARDIOGRAM

Risikofaktore	Proefpersone (voorletters)		G.R.	M.S.	H.V.
	H.P.	A.P.			
Geslag	M	V	M	V	M
Ouderdom (jaar)	45	28	53	38	34
Liggaamsgewigindeks	21.2	28.2	17.3	19.0	27.1
Aktiwiteitsvlak**	3	1	3	2	3
Sigarette : aantal/dag	14	0	20	5	20
duur (jaar)	22	0	10	12	18
Bloeddruk : sistolies	127	125	124	133	131
(mm Hg) diastolies	91	112	75	83	90
% Energie : suikrose	35.1	20.6	8.0	16.0	12.7
Serumlipiede (mmol/l) :					
Totale cholesterol	4.5	4.6	4.7	4.1	5.7
HDL-cholesterol	0.9	1.6	1.7	1.1	1.4
% HDL-C van TC	19.9	34.1	36.6	27.7	23.7
Triasielgliserole	1.2	0.4	0.9	0.9	0.7
Plasmafibrinogeen (mg/dl)	500	468	524	398	325

* Koronêre hartvasiekte

** Aktiwiteit : 1 = onaktief, 2 = aktief, 3 = baie aktief

Serumlipiede en -lipoproteïene

Gemiddelde TC-waardes was binne die normale grense en geen betekenisvolle verskille in enige van die lipiede het tussen die eiereters en kontrolegroep voorgekom nie (tabel 5.9). TC-waardes stem ooreen met waardes wat Steyn et al. (1985) vir 'n groter proefgroep kleurlinge gerapporteer het. Van die 30 proefpersone was 6 (3 mans en 3 dames) hipercholesterolemies as 5.7 mmol/l as afsnypunt gebruik word (Pooling Project Research Group, 1978). Die % HDL-C van TC was 27.8 en 25.4 vir die eiereters en kontrolegroep onderskeidelik. Dit is meer as die 20% wat as beskermend teen KHS aangegee word (Gordon et al. 1977). Hierdie "beskermende" HDL-C-vlak was in 81% van die eiereters en in 73% van die kontrolegroep teenwoordig. LDL-C en TG-waardes was ook

binne normale grense en het ooreengestem met Steyn et al. (1985) se waardes vir kleurlinge.

TABEL 5.9 GEMIDDELDE SERUMLIPIED EN -LIPOPROTEÏENE VAN DIE KLEURLINGPROEFPERSONE

Lipied (mmol/l)	Totaal n=30		Mans n=16		Dames n=14		Eiereters n=11		Kontrole n=11		*P-waarde
	Gem	St	Gem	St	Gem	St	Gem	St	Gem	St	
Totale cholesterol (TC)	5.1	0.9	5.0	0.9	5.1	0.9	4.7	0.6	5.2	0.9	NB**
HDL-C	1.3	0.3	1.3	0.3	1.3	0.3	1.3	0.3	1.3	0.3	NB
% HDL-C van TC	26.3	6.8	25.7	6.2	26.1	7.3	27.8	8.5	25.4	5.6	NB
Vrye cholesterol (VC)	1.4	0.4	1.3	0.4	1.4	0.3	1.2	0.3	1.4	0.4	NB
% VC van TC	26.9	4.3	26.1	4.0	27.9	4.4	25.7	3.8	27.7	4.5	NB
Triasielgliserole (TG)	1.1	0.6	1.1	0.7	1.1	0.4	1.2	0.8	0.9	0.3	NB
LDL-C	3.2	0.9	3.2	0.8	3.3	0.9	2.8	0.6	3.4	0.8	NB

* Betekenisvolle verskille tussen eiereters en kontrolegroep : Student t-toets

** NB : Nie betekenisvol nie : $P > 0.05$

Korrelasies tussen nutriëntinnames en serumlipiede

Die inname van dieetcholesterol het 'n negatiewe korrelasie met serum-TC en LDL-C in al die groepe vertoon. Dit was betekenisvol in die mans vir TC en LDL-C ($r=-0.57$; $P=0.03$ en $r=-0.77$; $P=0.001$) en in die hele groep vir LDL-C ($r=-0.36$; $P=0.05$). Cholesterolinname het verder 'n positiewe korrelasie met HDL-C in die eiereters vertoon ($r=+0.79$; $P=0.004$), en met % HDL-C van TC in die mans ($r=+0.68$; $P=0.007$) en eiereters ($r=+0.65$; $P=0.03$). Sukrose as sodanig het nie betekenisvol met enige van die serumlipiede gekorreleer nie, maar die % energie wat deur sukrose voorsien is, het 'n betekenisvolle korrelasie met TC in die hele groep ($r=+0.42$; $P=0.02$) vertoon. Dit het ook positief met LDL-C in die hele groep gekorreleer ($r=+0.44$; $P=0.01$). Die % energie deur plantproteïen voorsien en die P/V-verhouding het betekenisvol met HDL-C in die kontrolegroep gekorreleer ($r=+0.60$; $P=0.05$ en $r=+0.73$; $P=0.01$).

Hemostatiese veranderlikes

Die gemiddelde bloeityd van al die groepe was normaal (tabel 5.10). Twee van die 5 proefpersone wat aspirien-bevattende medikasie in die voorafgaande week gebruik het, het 'n verlengde bloeityd gehad, maar geen betekenisvolle verskil het tussen die eiereters en kontrolegroep voorgekom nie. PT- en aPTT-verhoudings was net kleiner as een in al die groepe, wat op 'n effense hiperkoaguleerbare staat mag dui. Ook hier het geen betekenisvolle verskille tussen die eiereters en kontrolegroep voorgekom nie.

Tabel 5.10 toon dat die kontrolegroep betekenisvol hoër plasmafibrinogeenvlakke as die eiereters gehad het. Al die groepe het egter gemiddelde waardes gehad wat aansienlik hoër is as die $284 \pm 69,2$ en $296 \pm 66,7$ mg/dl wat Meade et al. (1977) vir 1410 mans en 610 dames onderskeidelik in die Northwick Park Heart Study gerapporteer het. Die gemiddelde waardes van die kleurlinggroepe was ook hoër as normale waardes van verskeie ander studies (Fehily et al., 1982; Lowe et al., 1980; Reid, 1982). Dit was vergelykbaar met waardes wat vir rokers (Fehily et al., 1982), pasiënte met KHS (O'Connor et al., 1984; Lowe et al., 1980), met hipertriglisieriedemie (Simpson et al., 1983), met intermitterende kloudikasie (Dormandy et al., 1974) en met diabetes mellitus (Fuller et al., 1979) gerapporteer is. Drie van die 30 proefpersone het waardes bokant 500 mg/dl gehad, 7 tussen 400 en 500 mg/dl, en 5 tussen 350 en 400 mg/dl. Slegs die helfte van die proefpersone het waardes onder 350 mg/dl gehad. Die gemiddelde waarde van die rokers (377.2 ± 80.3 mg/dl) het nie betekenisvol van dié van die nie-rokers (368.1 ± 80.2 mg/dl) verskil nie. Betekenisvolle negatiewe korrelasies tussen fibrinogeen en inname van kalium ($r=-0.71$; $P=0.02$), vitamien B₂ ($r=-0.71$; $P=0.01$), vitamien B₆ ($r=-0.65$; $P=0.03$) en askorbiensuur ($r=-0.71$; $P=0.02$) het in die kontrolegroep voorgekom. Dieetveselinname het negatiewe maar nie-betekenisvolle korrelasies met fibrinogeen in al die groepe vertoon. By die mans het die tyd woonagtig op die plaas, en dus die tydperk wat die proefpersone aan die spesifieke

eetpatroon blootgestel was, positief met fibrinogeenvlakke gekorreleer ($r=+0.63$; $P=0.02$).

TABEL 5.10 GEMIDDELDE HEMOSTATIESE VERANDERLIKES VAN DIE KLEURLING PROEFPERSONE

Veranderlikes	Totaal n=30		Mans n=16		Dames n=14		Eiereters n=11		Kontrole n=11		*P-waarde
	Gem	Sa	Gem	Sa	Gem	Sa	Gem	Sa	Gem	Sa	
Fibrinogeen (mg/dl)	372.0	80.1	358.6	91.0	374.4	61.4	372.9	83.5	413.9	73.4	0.05
PT***	0.96	0.09	0.94	0.06	0.98	0.13	0.94	0.09	0.95	0.07	NB**
aPTT***	0.93	0.36	0.91	0.21	0.95	0.49	0.87	0.18	0.81	0.11	NB
Biocityd (min)	6.5	4.0	7.2	5.1	5.7	2.6	6.1	2.9	7.0	5.5	NB

* Betekenisvolle verskille tussen eiereters en kontrolegroep : Student t-toets

** Nie betekenisvol nie : $P > 0.05$

***aPTT (geaktiveerde tromboplastienryd) en PT (protrombientyd) is as 'n verhouding ten opsigte van normale kontrole mensplasma uitgedruk. 'n Verhouding kleiner as een dui op 'n verhoogde aktiwiteit (konsentrasie) van stollingsfaktore

BESPREKING

Uit die resultate kan die volgende afgelei word: (i) 'n gebruiklike hoë eierinname teen die agtergrond van 'n matige vetinname en 'n P/V-verhouding van 0.9 het geen nadelige invloed op serumcholesterolvlakke van die kleurlinge gehad nie; (ii) die voorkoms van die konvensionele risikofaktore vir KHS (hipertensie, hipercholesterolemie en rook), in hierdie klein proefgroep het ooreengestem met die voorkoms daarvan in 'n veel groter groep (Steyn et al., 1985); (iii) die helfte van die proefpersone (en al 5 met ST-segmentverskuiwings), het verhoogde plasmafibrinogeenkonsentrasies gehad; (iv) alhoewel vetinname laag en proteïeninname voldoende was, is ongeveer 'n derde van die energie wat deur koolhidrate voorsien is, deur sukrose bygedra: die gevolg was 'n lae inname van dieetvesel en 'n moontlike sub-optimale inname van sommige vitamieë en minerale.

Die eerste vraag wat uit hierdie waarnemings voortspruit is waarom die kleurlinge se serumcholesterol nie deur die groot inname van dieetcholesterol verhoog is nie.

Resultate van korttermynstudies oor die effek van dieetcholesterol of eiers op serumcholesterol is teenstrydig. Verhogings is deur Mattson et al. (1972), McMurry et al. (1982) en Roberts et al. (1981) aangetoon, terwyl Flaim et al. (1981) en Flynn et al. (1979) geen verandering in serumcholesterol kon aantoon met 'n byvoeging van 2-4 eiers/dag tot die dieet nie. McGill (1979) noem dat die meeste werkers aangetoon het dat daar 'n aansienlike individuele variasie in respons van proefpersone op dieetcholesterol is. 'n Vermeerderde absorpsie van cholesterol veroorsaak twee kompensatoriese meganismes: 'n verhoogde uitskeiding en 'n afname in sintese. Die onderdrukking van sintese wissel by verskillende proefpersone (Quintão et al., 1971), en dit is moontlik hierdie respons wat onder genetiese beheer staan (McGill, 1979). Die respons word egter ook deur die P/V-verhouding van die dieet beïnvloed (Shonfeld et al., 1982). Die invloed van dieetcholesterol op die metabolisme van LDL (Grundy et al., 1985; Packard et al., 1983) en die illustrasie van reageerders en nie-reageerders op dieetcholesterol (Oh & Miller, 1985) is goed in korttermyneksperimente beskryf. Die kleurlingproefpersone het egter daaglik groot hoeveelhede cholesterol vir 'n gemiddelde periode van 2.7 jaar ingeneem en nie een kon as 'n reageerder geklassifiseer word nie. Hierdie proefpersone kan geneties nie-reageerders wees, moontlik as gevolg van 'n groter onderdrukking op sintese van cholesterol met 'n verhoogde cholesterolinname (Quintão et al., 1971), of 'n verhoogde fraksionele verwydering van LDL (Grundy et al., 1985). Laasgenoemde is moontlik met 'n verhoogde aktiwiteit van LDL-reseptore (Grundy et al., 1985; Miller, 1984). Shonfeld et al. (1982) het aangetoon dat 'n P/V-verhouding van 2.5 nodig was om 'n hipercholesterolemiese effek te keer as 1500 mg cholesterol in 'n 40%-vetdieet ingeneem word. Die kleurlingeiereters het daaglik ongeveer 1025 mg cholesterol en 33% van hul energie as vet ingeneem, met 'n P/V-verhouding van 0.9. Hierdie kombinasie kon moontlik deur een of meer van bogenoemde meganismes 'n styging in serum TC en LDL-C verhoed. Die moontlike invloed van ander dieet- of omgewingsfaktore, moet egter ook voor oë gehou word.

Die resultate het verhoogde fibrinogeenvlakke as 'n moontlike risikofaktor vir KHS uitgewys, en die vraag ontstaan of die kleurlinge se dieetpatroon tot die verhoogde fibrinogeen bygedra het.

Sintese van fibrinogeen in die lewerparenchiemselle is onder humorale beheer (Grieninger et al., 1983), maar die meganismes wat plasmavlakke beheer, is onbekend. Byvoorbeeld, 'n groot afname of toename in plasmakonsentrasies, beïnvloed nie basale sintesesnelheid nie (Bell 1983). Van die bekende siektes en fisiologiese toestande wat fibrinogeenkonsentrasies verhoog kan nie een die betekenisvolle verskil in fibrinogeen tussen die eiereters en kontrolegroep verklaar nie.

In hoofstuk 2 is 'n hipotese uiteengesit wat beweer dat dieetpraktyke wat tot 'n verhoogde insuliensekresie, en moontlike afwaartse regulering van die insulienreseptor, met 'n gevolglike insulienweerstand kan lei, fibrinogeenkonsentrasies sal verhoog. Die kleurlingproefpersone het aansienlik minder dieetvesel ingeneem as die 30 g/dag wat hedendaags aanbeveel word (National Advisory Committee on Nutrition Education, 1983). Verder het die kontrolegroep betekenisvol meer van hulle energie as sukrose ingeneem. Beide hierdie dieetpraktyke kon 'n verhoogde sirkulerende insulienkonsentrasie veroorsaak, met 'n gevolglike verhoogde plasmafibrinogeenvlak.

'n Ander moontlikheid is dat die suboptimale inname van sommige minerale en vitamene tot die verhoogde fibrinogeenvlak kon bydra. Korrelasies tussen parameters moet versigtig geïnterpreteer word, veral om oorsake aan gevolge te bind, maar dit is tog interessant dat sommige van die nutriënte waarvan minder as die aanbevole hoeveelheid ingeneem is (tabel 5.5), negatiewe korrelasies met persentasie energie vanaf sukrose (tabel 5.6) sowel as met fibrinogeenkonsentrasies in die kontrolegroep vertoon het.

'n Ander moontlike nadelige effek van hoësuikrose-inname word in die positiewe korrelasies tussen persentasie energie vanaf sukrose en TC-vlakke weerspieël. Hierdie resultate ondersteun Albrink & Ullrich (1986) se waarneming dat die effek van dieetvette op serumcholesterol in

laevetdiëte deur die effek van ander nutriënte, veral sukrose, oorskadu word.

GEVOLGTREKKING

Die resultate van die studie het getoon dat 'n gebruikelike hoë eierinname geen nadelige invloed op die serumlipiede van van kleurlingproefpersone gehad het nie. Die kleurlinge het egter 'n besondere hoë sukrose-inname gehad, wat waarskynlik bygedra het tot 'n sub-optimale inname van dieetvesel en sommige vitamienes en minerale. Hierdie verwesterde dieetpatroon het waarskynlik 'n rol gespeel in die verhoogde fibrinogeenkonsentrasies van die proefpersone.

HOOFSTUK 6

DIE INVLOED VAN 'N HOËVESEL, HOËKOOLHIDRAAT, LAEVETDIEET OP DIE METABOLIESE BEHEER EN PLASMASTOLLINGSFAKTORE VAN DIABETES MELLITUSPROEFPERSONE

OPSOMMING

Diabetes mellitus, 'n siekte wat gekenmerk word deur hiperglukemie as gevolg van 'n relatiewe insuliengebrek, word met 'n groot verskeidenheid metaboliese versteurings geassosieer, wat waarskynlik almal tot die mikro- en makrovaskulêre komplikasies van die siekte bydra. Een hiervan is die hiperkoaguleerbare staat, wat veral deur verhoogde plasmastollingsfaktore veroorsaak word. In hierdie studie is die invloed van 'n hoëvesel, hoëkoolhidraat, laevetdieet en van 'n bykomende jelveselsupplement, op verskeie fisiologiese en biochemiese parameters van 17 insulienafhanklike en tien nie-insulienafhanklike diabetes mellitusproefpersone, wat 'n gebruikelike Westerse tipe maar tog suikrose-beperkte dieet gevolg het, in 'n eksperimentele periode van 12 weke ondersoek.

Die dieet was aanvaarbaar vir die proefpersone en is getrou vir die 12 weke gevolg, alhoewel net 19 van die 27 proefpersone aangedui het dat hulle die dieet in die toekoms sal bly volg. Die grootste klagte was dat die dieet te min vleis en te veel peulgroente bevat het.

Verlaagde geglukosileerde hemoglobienvlakke en medikasiebehoeftes by beide groepe proefpersone het getoon dat glukosebeheer tydens die volg van die dieet verbeter het. Serumlipiede is tydens die eerste 6 weke van die dieet verlaag, maar het weer na 12 weke na

die ongunstige basislynwaardes teruggekeer. Die uitsondering was hoëdigtheidslipoproteïen-cholesterol, wat na 'n aanvanklike effense daling, na 12 weke betekenisvol hoër as tydens basislyn was. Die verhoging is volgehou in proefpersone wat ook op 20 weke gemoniteer is. Totale serumproteïene het in beide groepe betekenisvol gedaal, terwyl serumalbumienvlakke betekenisvol gestyg het. Serumkalsium, -yster en -magnesium is nie nadelig deur die hoë veselinname beïnvloed nie.

Bloeitye het nie betekenisvol tydens die dieet verander nie, maar stolyd van bloed het in insulienafhanklike en nie-insulienafhanklike proefpersone verdubbel. Proefpersone met verhoogde fibrinogeenvlakke het dramatiese dalings vertoon. Sommige stollingsfaktore se aktiwiteit (konsentrasie) het tydens die dieet verlaag, alhoewel "normale" waardes nie altyd bereik is nie. Die verandering in totale serumproteïen en plasmafibrinogeen het betekenisvolle korrelasies met die verandering in dieetveselinname vertoon. Die dieet kon egter nie die verhoogde faktor VII-koagulantaktiwiteit van die insulienafhanklike proefpersone verlaag nie.

Die bykomende jelvesel-supplement het demonstreerbare voordele gehad, wat aanduidings verskaf het dat supplementering van diabetiese diëte met 'n jelveselkonsentraat sinvol is. Verhoogde koolhidraat- en dieetvesel-, en verlaagde vetinname, was waarskynlik gesamentlik vir die voordelige effekte van die dieet verantwoordelik. Die gevolgtrekking is gemaak dat die voordelige gevolge van hierdie dieet moontlik die proefpersone se risiko vir vaskulêre komplikasies sal verlaag. Die resultate van hierdie studie is in 1986 tydens die Suid-Afrikaanse voedingskongres asook tydens die 2e internasionale kongres vir dieet en voeding in Israel voorgedra. Die resultate is verder reeds as 'n reeks van drie publikasies in Diabetologia voorgelê.

INLEIDING

Van die geraamde 30 miljoen diabetes mellitus pasiënte wêreldwyd (WHO Study Group, 1985), sterf die meeste pasiënte wat die akute komplikasies van die siekte oorleef, later aan mikro- en/of makrovaskulêre komplikasies. In ontwikkelde lande sterf ongeveer 10% van insulienafhanklike diabetes mellitus (IDDM)-pasiënte aan kardiovaskulêre siektes, wat 12 keer meer is as nie-diabete van ooreenstemmende ouderdomme (Dorman et al., 1984). Iskemiese hartsiekte is vir ongeveer 50%, beroerte vir 15% en ander kardiovaskulêre siektes vir 10% van die sterftes onder blanke nie-insulienafhanklike (NIDDM)-pasiënte verantwoordelik (WHO Study Group, 1985).

Diabetes mellitus word geassosieer met 'n groot verskeidenheid metaboliese versteurings, waarvan die meeste waarskynlik tot die ontwikkeling van die langtermynkomplikasies bydra (Banga & Sixma, 1986; Wahlqvist et al., 1984; Welborn, 1984). Een van die versteurings is 'n hiperkoaguleerbare staat (Jones & Peterson, 1981b), wat gekenmerk word deur verhoogde konsentrasies en aktiwiteite van die stollingsfaktore (Coller et al., 1978; Egeberg, 1963; Fuller et al., 1979), veranderinge in die aktiwiteit van stollingsinhibeerders (Banerjee et al., 1974; Corbella et al., 1979), verlaagde fibrinolitiese aktiwiteit (Fearnley et al., 1963; Gunnarson et al., 1980) en hiperreaktiwiteit van die bloedplaatjies (Mustard & Packham, 1984). 'n Onlangse prospektiewe epidemiologiese studie, wat die trombotiese komponent van koronêre hartvatsiekte (KHS) ondersoek het, het aangetoon dat verhoogde plasmafibrinogeenkonsentrasies en faktor VII-koagulantaktiwiteit selfs sterker as bloedcholesterol met die risiko vir KHS geassosieer was (Meade et al., 1986). Die moontlikheid bestaan dus dat verhoogde stollingsfaktore 'n groter bydrae tot die ontwikkeling van die kardiovaskulêre komplikasies van diabetes mellitus kan lewer as wat aanvanklik gemeen is. Dit word ondersteun deur die waarneming van Wardle et al. (1973), dat 11 van 'n groep van 26 diabetes mellitus pasiënte wat plasmafibrinogeenwaardes hoër as 400 mg/dl gehad het, binne twee jaar 'n groot kardiovaskulêre aanval beleef het.

Die moderne dieetbehandeling van diabetes mellitus, wat deur verskeie gesaghebbende Westerse organisasies aanbeveel word (Committee of the American Diabetes Association on Food and Nutrition, 1979; Nutrition Sub-Committee of the British Diabetic Associations' Medical Advisory Committee, 1982; Special Report Committee Canadian Diabetes Association, 1981), behels 'n verhoging van die dieetvesel- en koolhidraatinhoud en 'n verlaging van die vetinhoud van die tradisionele koolhidraat-beperkte diabetiese dieet. Die doelstelling met die moderne dieetbehandeling, is om die algemene gesondheid en lewensverwagting van diabetiese pasiënte deur middel van verbeterde metaboliese kontrole te verhoog. Alhoewel definitiewe bewyse en absolute sekerheid ontbreek, is daar bewyse uit retrospektiewe studies dat beter metaboliese beheer en die volg van 'n meer "versigtige" (prudent) dieet, die risiko vir en die snelheid van ontwikkeling van die mikro- en makrovaskulêre langtermynkomplikasies van die siekte verminder (Goto & Fukuhara, 1968; Pirart, 1977; WHO Study Group, 1985). Die moontlikheid bestaan dat die verbetering van die abnormale hemostase van die diabetiese pasiënt ook mag bydra tot 'n vermindering van die risiko vir die ontwikkeling van vaskulêre komplikasies.

Die voordelige effekte van die hoëvesel, hoëkoolhidraat, laevetdieet (HVHKLVD-dieet) op glukosebeheer en serumlipiede van diabetiese pasiënte is goed gedokumenteer (Mann, 1985; Peterson, 1985). Daar is egter min inligting oor die invloed van die dieet op die abnormale hemostase van hierdie pasiënte beskikbaar. In 'n studie op diabetiese kinders het Koepp & Hegewisch (1981) aangetoon dat die inname van guargom fibrinogeenvlakke verlaag het. Simpson et al. (1982) het verlagings in faktor VII en X (koagulant-aktiwiteit) by NIDDM-pasiënte wat 'n hoëveseldieet gevolg het, gerapporteer. In hierdie twee studies is slegs fibrinogeen (Koepp & Hegewisch, 1981) en fibrinogeen, faktor VII, VIII en X (Simpson et al., 1982) gemeet.

Daarom is daar besluit om die invloed van die HVHKLVD-dieet op verskeie hemostatiese veranderlikes (bloeytyd, stolytyd, kliniese stollingstoetse, fibrinogeen en faktore II, V, VII, VIII, IX, X, XI en XII) by IDDM-en NIDDM-proefpersone te ondersoek.

Op grond van bewyse dat die jelvormende dieetveselkomponente die glukosebeheer en serumlipiede van diabetiese pasiënte bevoordeel (Aro et al., 1981; Smith & Holm, 1982), word verskeie jelvormende preparate wat kommersieel beskikbaar is, vir diabetiese pasiënte aanbeveel (Peterson, 1985). Die effektiwiteit van so 'n preparaat, konjak-glukomannan (Mannan Life® Dietary Fiber), wanneer dit saam met die HVHKLVD-dieet gebruik word, is ook in die onderhawige studie ondersoek, om 'n aanduiding te verkry of dit sinvol is om 'n natuurlike hoëvesel diabetiese dieet met 'n addisionele gekonsentreerde jelveselpreparaat te supplementeer. Konjak-glukomannan is 'n jelveselekstrak met 'n besondere hoë viskositeit (Vorster et al., 1985) en is in vergelyking met pektien of guargom besonder geskik vir gebruik in eksperimente waar slegs 'n klein hoeveelheid jelvesel ingeneem kan word.

METODES

Proefpersone

Sewe-en-twintig diabetes mellituspatiënte wat by die Potchefstroomse tak van die Suid-Afrikaanse Diabetiese Vereniging gewerf is, het vrywillig, met samewerking van elkeen se geneesheer, aan die projek deelgeneem. Besonderhede van die proefpersone verskyn in tabel 6.1. Uit die tabel is dit duidelik dat dit 'n besondere heterogene proefgroep was, wat proefpersone van beide geslagte en tipes diabetes mellitus, met ouderdomme wat van 20 tot 81 jaar gewissel het, ingesluit het. In die projek is daar dus na 'n moontlike verbeterde metaboliese beheer, met die oog op moontlike vermindering van langtermynkomplikasies by jonger diabetiese proefpersone gekyk. Daar is egter ook gekyk of 'n

verbetering in metabolismiese beheer en lewenskwaliteit by ouer proefpersone moontlik is.

TABEL 6.1 BESONDERHEDE VAN DIE DIABETIESE PROEFPERSONE (BASISLYNWAARDES)

Groep	Proefpersoon	Geslag	LGI*	Onderdom (jaar)	Duur van siekte (jaar)	DM-medikasie / dag
IDDM	LA	M	19.5	22	0.6	42 E**
	JC	M	24.5	22	14.0	72
	RK	M	24.4	23	10.2	65
	AM	M	21.5	56	25.0	35
	FS	M	32.6	57	7.0	55 (OM# : 4 jaar)
	TS	M	19.0	40	38.0	20
	FK	M	24.0	56	9.0	52
	ME	V	20.4	47	24.0	33
	GJ	V	27.3	58	8.0	63
	SK	V	20.1	24	16.0	38
	JN	V	22.0	26	17.0	50
	IS	V	21.4	20	6.9	48
	SS	V	22.2	57	3.8	20
	DS	V	30.8	40	29.0	64
	CS	V	22.0	61	14.0	16 (OM : 10 jaar)
	JV	V	32.0	81	24.0	22 (OM : 20 jaar)
	HW	V	19.8	57	12.0	35 (OM : 6 maande)
NIDDM	FD	M	24.5	67	20.0	160 mg S##-CP
	PG	M	33.2	71	6.0	320 mg S-CP
	TS	M	34.2	76	15.0	320 mg S-CP
	BV	M	27.8	58	3.0	240 mg S-CP
	JA	V	25.4	24	0.5	Dieet alleen
	JB	V	27.8	64	18.0	400 mg S-CP
	EJ	V	28.4	55	2.0	Dieet alleen
	KL	V	44.7	41	0.6	10 mg S-GB
	MN	V	23.9	59	23.0	2.55 g B###-MF
	PV	V	29.1	45	1.2	160 mg S-CP

* LGI : Liggaamsgewigindeks (gewig in kg/lengte in m:subs.2:esubs.)

** Internasionale Eenhede insulien

Orale medikasie

Sulfonilureum :

CP : Chloorpropamied

GB : Glibenklamied

Biguanied

MF : Metformien

Klassifisering van proefpersone

Proefpersone is in insulienafhanklike diabetes mellitus (IDDM)- en nie-insulienafhanklike diabetes mellitus (NIDDM)-groepe ingedeel op grond van die tipe medikasie wat met die aanvang van die projek gebruik is. Hierdie klassifikasie is volgens definisie van IDDM en NIDDM nie heeltemal korrek nie. Die Wêreldgesondheidsorganisasie se studiegroep oor diabetes mellitus (WHO Study Group, 1985) definieer IDDM-pasiënte as dié persone wat vir oorlewing van insulien afhanklik is. In die verlede is hierdie pasiënte as tipe I of Jeugtype diabete geklassifiseer (Davidson et al., 1979), omdat die siekte gewoonlik op 'n vroeë leeftyd presipiteer. Dit is egter 'n verwarrende klassifikasie, omdat tipe I (IDDM) ook op 'n latere leeftyd kan ontwikkel.

Dit is moontlik dat van die proefpersone wat in hierdie projek as IDDM-pasiënte geklassifiseer is, en wat op 'n laat leeftyd gediagnoseer is (tabel 6.1), proefpersone FS, FK, SS, CS, JV en HW, in werklikheid nie-insulienafhanklik was. Vier van hierdie proefpersone (FS, CS, JV en HW) het na diagnose eers orale medikasie ontvang. In drie van die vier gevalle is orale medikasie (na tydperke van ses maande, tien en 20 jaar) deur insulien vervang omdat eersgenoemde nie meer effektief was nie. In een geval (FS) is begin om insulien toe te dien as gevolg van ongewenste nuwe-effekte van die orale medikasie. Toetse om vas te stel of van die IDDM-proefpersone nog residuele β -sel-funksie het, is nie gedoen nie. In hierdie projek verwys die term IDDM dus na proefpersone wat insulienbehandeling ontvang het, en NIDDM na proefpersone wat orale medikasie of net dieetbehandeling ontvang het.

Studie-ontwerp

Die studie is ontwerp om antwoorde op twee basiese vrae te verskaf:

- (i) Wat die invloed van 'n natuurlike hoëvesel, hoëkoolhidraat, laevetdieet (HVHKLVDieet) op die metaboliese beheer en plasmastollingsfaktore van diabetes mellituspasiënte is.
- (ii) Of 'n bykomende jelvormende dieetveselsupplement enige waarde in 'n HVHKLVDieet by diabetes mellituspasiënte het. Hierdie gedeelte van die studie het aan dubbelblinde vereistes voldoen.

Die 27 proefpersone (17 IDDM, sewe mans en tien dames; tien NIDDM, vier mans en ses dames) is ewekansig in 'n kontrole- en eksperimentele groep ingedeel. Beide groepe het die voorgeskrewe natuurlike HVHKLVDieet gevolg. Die eksperimentele groep het daaglik 4.2 g jelvormende dieetvesel (Mannan Life Dietary Fibre®: 65% konjak-glukomannan plus jelvormende komponente van appels, lemoene, geelwortels en seewier) in kapsulevorm voor die drie hoofmaaltye ingeneem. Die kontrolegroep het dieselfde aantal plasebokapsules, gevul met fyngemaalde beskuitjiekrummels, op dieselfde tye geneem.

Alle metings is tydens basislyn (voor die aanvang van die studie), en na ses (middel) en 12 (end) weke nadat daar met die studie begin is, gedoen. Metings is by 12 proefpersone ook na 20 weke gedoen.

Om antwoorde op die eerste vraag te verkry, is gemiddelde waardes van alle gemete parameters tydens basislyn-, middel- en endperiodes binne IDDM- en NIDDM-groepe vergelyk (tabel 6.9 tot 6.18). Proefpersone het dus hier as hul eie kontrole gedien. Om die tweede vraag, naamlik of 'n addisionele dieetveselsupplement in 'n hoëveseldieet nodig is, te ondersoek, is gemiddelde waardes tydens basislyn-, middel- en endperiodes tussen die eksperimentele en kontrolegroepe vir IDDM- en NIDDM-proefpersone afsonderlik vergelyk. Betekenisvolle veranderinge binne groepe is ook bereken (tabel 6.19 tot 6.22).

'n Kontrolegroep proefpersone wat geen dieetbehandeling ontvang het nie, is om verskeie redes nie in die studie ingesluit nie. Die hoofrede is dat dit as oneties beskou is om nie 'n diabetes mellitus pasiënt met 'n dieet te behandel nie.

Kontak met proefpersone

Gereelde kontak met proefpersone het op die volgende tye plaasgevind:

- * Individuele een tot twee uur-onderhoude voor die aanvang van die projek vir invul van vraelyse en dieetvoorligting. Kapsules (jelvesel of plasebo) is met hierdie geleentheid uitgereik.
- * Daaglikse telefoniese kontak waartydens bloedglukosewaardes, medikasieveranderinge en probleme met die navolging van die dieet bespreek is.
- * Tweeweklikse kontak in die Fisiologielaboratorium waartydens gewig en bloeddruk gemeet is, dieetvoorligting gedoen is, en hoëveselprodukte uitgedeel is.
- * Sesweeklikse kontak (basislyn-, middel- en endperiodes) vanaf 05h00 tot 09h00 in die Fisiologielaboratorium waartydens alle metings op vastende proefpersone uitgevoer is.

Diëte en dieetvoorligting

Proefpersone se gebruikelike voedselinname (basislyndieet) is voor die aanvang van die projek met die frekwensievraelys (hoofstuk 3) gemeet. Na kodering van die informasie is nutriëntinnames met die rekenaarprogram wat op die 1986-voedselsamestellingstabelle (Gouws & Langenhoven, 1986) gebaseer is, ontleed. Aanpassings is gemaak vir

geregte wat normaalweg bygevoegde sukrose bevat, in gevalle waar proefpersone gerapporteer het dat hulle sukrosevrye resepte of -produkte gebruik het. Die gemiddelde gebruiklike nutriëntinnames van die 27 proefpersone word in tabel 6.2 tot 6.6 gegee. Proefpersone het ook 'n vraelys oor voedselvoor- en -afkeure ingevul, wat gebruik is in die beplanning van die individuele diëte.

Die HVHKLVD-dieet (Vorster, 1985; Vorster, 1986) is daarna tydens individuele onderhoude aan proefpersone verduidelik. Manlike proefpersone se vrouens was tydens die onderhoude teenwoordig. In die geval van die drie studenteproefpersone (RK, SK en IS), is spesiale reëlins met die kombuispersoneel van die koshuise getref om navolging van die dieet vir hierdie proefpersone moontlik te maak. Die beginsels van die dieet, individuele voedselkeuses en maaltydplanne is met die proefpersone bespreek. Porsiegroottes is met plastiese voedselmodelle geïllustreer en proefpersone is van kombuisskale voorsien.

Die doelwitte van die teikendieet, waarvan die nutriëntsamesstelling in tabel 6.2 en 6.3 met die gebruiklike nutriëntinname vergelyk word, was om inname van dieetvesel en komplekse koolhidrate te verhoog, en inname van totale energie en vet te verlaag. Om dit te bewerkstellig, moes proefpersone die volgende veranderinge aan hulle gebruiklike dieet aanbring:

- * Energie-inname van proefpersone met 'n liggamsgewigindeks (LGI) groter as 24, wat volgens Bray (1978) op oorgewig dui, moes verminder word. Alle proefpersone is egter ingelig dat glukosebeheer verbeter met 'n verlaagde energie-inname.
- * Vetryke dierlike proteïenbronne (vleis, vis, kaas en eiers) moes beperk word tot een klein of matige porsie (afhangende van energiebehoefte) per dag. Daar is met opset nie ander instruksies oor visinname gegee nie. Die doel was om inname van visolies konstant te hou.
- * Melk moes beperk word om net aan kalsiumbehoefte te voorsien, en waar moontlik moes volmelk met afgeroomde melk vervang word.

- * 'n Porsie gedroogde peulgroente (bone, erte of lensies) moes ten minste een keer per dag geëet word.
- * Alle grane en graanprodukte moes in onverfynde vorm geëet word. Al ses maaltye (drie hoofmaaltye en drie tussenvoedings) moes 'n volgraanproduk insluit. Voorkeur is aan graanvoedsels met 'n lae glukemiese indeks (Jenkins et al., 1981) gegee.
- * Vrugte moes beperk word tot drie voorgeskrewe porsies per dag.
- * Rou groente, sonder vet- of suikerbyvoegings, kon vryelik geëet word.
- * Gaarmaak- en voorbereidingsmetodes wat vetinname kon verhoog, mog nie gebruik word nie.
- * Proefpersone is van droëbone, onverfynde mieliemeel, hawermout, onverwerkte koring, klaar-gaar volgraanontbytvoedsel, volgraanbeskuitjies en vrugte (in sommige gevalle) voorsien.

Daar is tydens die dieetvoorligting probeer om proefpersone te leer dat die inname van meer dieetvesel en minder vet, eerder deel van 'n lewenspatroon as 'n spesifieke dieet is. Die meeste proefpersone wou egter riglyne, maaltydplanne en selfs resepte hê. Hierdie riglyne, maaltydplanne en voorbeelde van spyskaarte is aan proefpersone verskaf. Die maaltydplan van die hoëveseldieet (Vorster, 1985) word in bylaag 3 uiteengesit. Elke proefpersoon is ook van 'n resepteboek met droëbonegeregte voorsien.

Aanvaarbaarheid en navolging van die dieet

Bykomend tot voortdurende mondelinge ondervraging van proefpersone, is die aanvaarbaarheid, die getrouheid van navolging en nowe-effekte van die dieet, na 12 weke by alle proefpersone met 'n vraelys gemeet. Die resultate word in tabel 6.7 gegee.

Voedselinname tydens die eksperimentele periode is ook na 12 weke met die frekwensievraelys gemeet. Gemiddelde nutriëntinnames word in tabel 6.2 tot 6.5 met gebruikelike basislyninnames en die teikendieet vergelyk. Individuele veranderinge in dieetveselinname word in tabel 6.6 gegee.

Die betroubaarheid waarmee proefpersone voedselinnames gerapporteer het, is by 12 van die proefpersone (wat geen urinêre proteïenuitskeiding gehad het nie) gekontroleer. Uninêre stikstofuitskeiding oor 24 uur is met stikstofinname tydens dieselfde periode vergelyk (Bingham & Cummings, 1985). Stikstofinname is bereken vanaf proteïeninname wat deur 'n 24-uur geweegde voedselrekord van elke proefpersoon verkry is. Gemiddeld verskaf 6.25 g proteïen een gram stikstof (Davidson et al., 1979). Urien is deur die 12 proefpersone tuis oor dieselfde 24-uur-periode versamel en met chloroform gepreserveer. 4-aminobenzoësuur (PAB) is as merker gebruik om 'n volledige versameling urien te verseker (Bingham & Cummings, 1983). Die PAB is in 'n 100 mg dosis voor elke hoofmaaltyd ingeneem. Minstens 85% van die PAB is in 11 van die 12 proefpersone se urien herwin, wat volgens Bingham & Cummings (1983) op 'n volledige versameling dui. Urienstikstof is met die Kjeldalmetode in die laboratorium van die Potchefstroomse Landboukollege bepaal. 'n Vergelyking van stikstofuitskeiding met stikstofinname, soos gemeet met die frekwensievraelys en die geweegde rekord, word in tabel 6.8 gedoen.

Bloedglukosebeheer

Al die proefpersone kon kapillêre bloedglukosewaardes tuis meet, sestion van die proefpersone (12 IDDM en vier NIDDM) met glukometers (Ames, Miles Laboratories of Boehringer Mannheim) en die ander met kleur-reagenstrokies (Dextrostix® Ames, Miles Laboratories). Proefpersone het bloedglukosewaardes daaglik op 'n almanak aangeteken en soggens telefonies gerapporteer. Indien nodig is aanpassings in medikasie in

samewerking met die proefpersoon se geneesheer gedoen. Vastende bloedglukose, geglukosileerde hemoglobien, asook totale hemoglobien en hematokrit is in die laboratorium tydens basislyn en na ses en 12 weke met die metodes in hoofstuk 3 beskryf, bepaal. Resultate verkyn in tabel 6.9. Tydens dieselfde geleentheid is urienmonsters kwalitatief met reagenstrokies (Labstix®: Ames, Miles Laboratories) vir die teenwoordigheid van glukose, ketone en proteïen ondersoek.

Liggaamsgewigindeks (LGI) en bloeddruk

Proefpersone is met die aanvang van die projek, en daarna elke twee weke op dieselfde tye, in ligte binnenshuise klere, sonder skoene, op 'n sensitiewe, geykte elektroniese skaal geweeg. LGI is bereken as:

$$\text{Gewig in kg}/(\text{lengte in m})^2$$

Gemiddelde waardes tydens basislyn-, middel- en endperiodes word in tabel 6.9 gegee. Dieselfde tabel toon ook die gemiddelde sistoliese en diastoliese bloeddruk aan. Bloeddruk is in 'n lê-posisie met 'n digitale sfigmomanometer (Bresco, U-chek® Super, Japan) gemeet. Die gemiddeld van drie metings is telkens bereken. Die besonderhede van die medikasie wat teen verhoogde bloeddruk deur 11 proefpersone gebruik is verskyn in tabel 6.10.

Serumlipiede

Totale cholesterol (TC), laedigheidslipoproteïencholesterol (LDL-C), hoëdigheidslipoproteïencholesterol (HDL-C), onveresterde (vrye) cho-

lesterol (VC) en triasielgliserole (TG) is in duplikaat op vars serum, berei vanaf 'n 10 ml-veneuse bloedmonster van vastende proefpersone, met die metodes wat in hoofstuk 3 beskryf is, bepaal. Gemiddelde waardes verkry tydens basislyn-, middel- en endperiodes, word in tabel 6.11 gegee. Gemiddelde waardes wat van sommige proefpersone na 20 weke verkry is, word in tabel 6.15 gegee.

Serumproteïene en -minerale

Totale serumproteïen, -albumien, -kalsium, -magnesium en -yster is ook tydens basislyn-, middel- en endperiodes met kolorimetriese metodes bepaal en word in tabel 6.12 gegee.

Hemostatiese veranderlikes: bloeityd, stoltyd en stollingsfaktore

Bloeitye is op vastende proefpersone tydens basislyn en weer aan die einde van die eksperimentele periode met 'n Simplate II®-apparaat, soos in hoofstuk 3 beskryf, bepaal. Die bloeityd van die meeste proefpersone is slegs twee maal bepaal, omdat proefpersone dit onaangenaam gevind het en littekens op die snit in die vel by sommige proefpersone gevorm het.

Stoltye is met die kapillêrebuismetode (hoofstuk 3) op kapillêre bloed van vastende proefpersone bepaal.

Vir die bepaling van die stollingsfaktore is 10 ml-veneuse sitraatbloed (1:9) van vastende proefpersone in plastiese buise gesentrifugeer. Druk is nie op die vene toegepas om hierdie monster te trek nie. Die

sitraatplasma is in 0.5-tot een ml-deelvolumes verdeel. Fibrinogeen, protrombien (PT), geaktiveerde parsiele tromboplastientyd (aPTT) en trombientyd (TT) is dadelik op vars plasma bepaal. Die ander stollingsfaktore, asook plasminogeen, antitrombien III en proteïen C is later op plasma wat by -30°C bewaar was, bepaal. Die eksperimentele metodes, voorsorgmaatreëls en die eenhede waarin resultate uitgedruk word, is volledig in hoofstuk 3 bespreek. Gemiddelde resultate van bloeityd, stoltyd en stollingsfaktore, verskyn in tabel 6.13 en 6.14, asook figuur 6.1 tot 6.7. Plasmafibrinogeenkonsentrasies is ook na 20 weke by 12 proefpersone gemeet (tabel 6.15).

Statistiese verwerking

Alle informasie wat tydens die projek verkry is, is gerekenariseer, en statistiese verwerkings is met behulp van die SAS®-program (SAS® User's Guide, 1985) uitgevoer met die metodes wat in hoofstuk 3 genoem is.

Die studie is deur die Etiese Komitee van die PU vir CHO goedgekeur.

RESULTATE

Nutriëntinames

Die groot standaardafwykings van gemiddelde nutriëntinames is verstaanbaar as die verskille in geslag, ouderdom en aktiwiteit van die

27 proefpersone in aanmerking geneem word. Die basislyndieet het tipiese Westerse eienskappe vertoon (tabel 6.2). Ongeveer 37% van totale energie is deur vet verskaf en ongeveer twee-derdes van die totale proteïeninnome was van dierlike oorsprong. Totale dieetveselinname van 30 g/dag (3.4 g/1000 kJ) was hoër as wat verwag is, maar nog aansienlik laer as die teikenwaarde van 5.4 tot 6.0 g/1000 kJ.

TABEL 6.2 GEMIDDELDE INNAME VAN MAKRONUTRIENTE DEUR DIE DIABETIESE PROEFPERSONE

Nutriënt	Gebruiklike basislyndieet		Teikendieet	Eksperimentele dieet	
	Gem	Sa	Gem (grense)	Gem	Sa
Totale energie (kJ)	9458	4544	5000 - 9000	8546	4194
Totale proteïen (g)	103.8	55.1	60 - 106	89.1	38.2
Plantproteïen (g)	27.9	10.8	30 - 62	38.1	18.6
Dierlike proteïen (g)	75.3	47.3	30 - 44	49.3	23.1
% Energie : proteïen	18.7	2.7	20	17.7	2.4
Plant-/dierlike proteïen	0.37	0.16	1.0 - 1.4	0.77	0.40
Totale vet (g)	91.2	55.6	32 - 47	62.4	40.5
Versadigde vet (g)	33.9	26.8	13 - 18	19.3	14.0
Mono-onversadigde vet (g)	31.9	19.0	9 - 13	22.4	14.1
Poli-onversadigde vet (g)	15.8	7.9	7.5 - 13	13.3	8.4
% Energie : vet	36.6	5.6	19 - 24	27.7	6.9
P/V-verhouding	0.47	0.28	0.6 - 1.0	0.69	0.38
Cholesterol (mg)	390.2	239.6	85 - 120	226.7	148.3
Totale transvetsure (g)	5.9	3.7		4.8	3.6
Totale fosfolipiede (g)	1.0	0.7		0.6	0.5
Fosfatidielcholine (g)	0.7	0.5		0.5	0.4
Totale koolhidraat (g)	233.8	100.6	172 - 337	257.4	121.4
% Energie : koolhidraat	42.0	6.7	57 - 62	51.2	6.0
Totale dieetvesel (g)	30.0	11.3	31 - 50	44.8	20.5
Dieetvesel (g/1000 kJ)	3.4	1.0	5.4 - 6.0	5.5	1.2

*P/V-verhouding : Poli-onversadigde vetsure / versadigde vetsure

Tydens die eksperimentele fase het die gemiddelde daaglikse energie-inname met ongeveer 1000 kJ verminder. Nie al die proefpersone kon egter energie-inname genoeg verlaag om bevredigende gewigsverlies te bewerkstellig nie. By die IDDM-proefpersone was vrees vir hipoglukemiese aanvalle die vernaamste rede. Die oorgewig NIDDM-proefpersone kon in sommige gevalle die tipe voedsel wat geëet is makliker verander as die hoeveelheid voedsel. Alhoewel totale energie-inname van sommige proefpersone dus nie afgeneem het nie, was

daar tog 'n verskuiwing van die verspreiding van energie tussen die verskillende nutriënte.

Die gemiddelde bydrae wat proteïen tot energie-inname gelewer het, het dieselfde gebly (ongeveer 18%), maar 'n verskuiwing van dierlike proteïen na plantproteïen het tydens die eksperimentele fase plaasgevind. Inname van essensiële aminosure is nie daardeur benadeel nie (tabel 6.5).

Vetinname tydens die eksperimentele periode het in so 'n mate verlaag dat die energie wat van vet afkomstig was, van 37% na 28% gedaal het. Hierdie daling was hoofsaaklik in versadigde vetsuurinname, met die gevolg dat die gemiddelde P/V-verhouding van 0.47 na 0.69 verhoog het. Tabel 6.4 toon die gemiddelde inname van die verskillende vetsure. Dit is duidelik dat inname van langketting-onversadigde vetsure baie min in vergelyking met versadigde vetsure van alle kettinglengtes tydens die eksperimentele fase verander het.

Die gemiddelde inname van totale koolhidrate het verhoog, in so 'n mate dat die persentasie energie wat deur koolhidrate voorsien is, van 42 na 51% in die eksperimentele dieet gestyg het. Dat hierdie koolhidrate hoofsaaklik in die onverfynde vorm was, blyk uit die verhoging van gemiddelde dieetveselinname van 30 na 45 g/dag. Individuele veranderinge in dieetveselinname, uitgedruk as g/1000 kJ (tabel 6.6) het gewissel van 'n verhoging van byna 200% tot 'n verlaging van 11%.

Tabel 6.3 toon die veranderinge in vitamien- en mineraalinnames wat met 'n hoëveseldieet gepaard gaan. (Inname van vitamien en minerale wat deur suplemente in die geval van vyf proefpersone voorsien is, is nie ingereken nie.) Natriuminname het met ongeveer 'n gram gedaal, terwyl stygings in yster-, foliensuur- en askorbiensuurinname voorgekom het.

TABEL 6.3 GEMIDDELDE INNAME VAN MIKRONUTRIENTE DEUR DIE DIABETIESE PROEFPERSONE

Nutriënt	Gebruiklike basislyndieet		Teikendieet	Eksperimentele dieet	
	Gem	Sa		Gem	Sa
Kalsium (mg)	1114.1	965.2	640 - 895.0	865.	365.4
Yster (mg)	15.1	5.1	23 - 28	18.2	8.7
Magnesium (mg)	386.1	195.9	530 - 630	461.9	193.1
Fosfor (mg)	1673.5	996.2	1800 - 2200	1576.5	611.0
Natrium (mg)	2071.4	944.7	1100 - 2500	965.0	876.7
Sink (mg)	16.1	7.6	12 - 21	14.0	5.5
Koper (mg)	1.8	0.7	1.6 - 2.7	2.0	1.1
Selenium (mg)	46.0	28.8		84.5	48.0
Vitamiën A (IE)	15150.2	8299.2	4600 - 7700	5400.7	18839.8
Vitamiën A (RE)	2271.4	1842.5		2063.9	3700.1
Tiamien (mg)	1.8	0.8	1.4 - 2.6	1.9	0.9
Riboflaviën (mg)	2.5	1.5	1.1 - 1.7	1.9	1.0
Nikotiënsuur (mg)	21.9	9.0	17.0 - 31.5	21.6	10.7
Vitamiën B6 (mg)	1.9	0.9	1.2 - 2.0	1.8	0.8
Foliënsuur (µg)	256.3	94.6	230 - 400	285.9	143.5
Vitamiën B12 (µg)	9.7	9.7	2.1 - 3.0	6.3	15.5
Askorbiënsuur (mg)	97.2	54.7	160 - 260	134.4	100.5
Vitamiën D (µg)	2.4	1.8		2.7	1.4
Vitamiën E (mg)	14.7	7.5		14.1	9.2
Pantoteënsuur (mg)	6.1	3.1		5.4	2.4
Biotien (µg)	29.4	18.1		26.6	15.6

Dit is belangrik om daarop te let dat tabel 6.2 tot 6.5 slegs gemiddelde innames rapporteer. Die algemene aanduiding is dat alhoewel verlaging in vet- en verhoging in koolhidraatinname nie heeltemal beoogde teikens bereik het nie, die gemiddelde eksperimentele dieet wel aan die meeste vereistes gestel, voldoen het. Daar het egter individuele verskille voorgekom, soos duidelik blyk uit tabel 6.6 wat individuele veranderinge in dieetveselinname illustreer. Met die verwerking van die resultate, is daar dus ook korrelasiekoëffisiënte tussen sommige nutriëntinnames en ander gemete parameters bereken.

TABEL 6.4 GEMIDDELDE INNAME VAN VERSKILLEND VETSURE DEUR DIE DIABETIESE PROEFPERSONE

Vetsuur (g)	Gebruiklike basislyndieet		Eksperimentele dieet	
	Gem	Sa	Gem	Sa
C4:0	0.75	0.96	0.29	0.39
C6:0	0.40	0.52	0.14	0.21
C8:0	0.30	0.37	0.10	0.14
C10:0	0.56	0.71	0.21	0.28
C12:0	1.10	1.56	0.38	0.55
C14:0	3.38	3.58	1.53	1.53
C16:0	16.80	12.15	10.20	7.10
C18:0	8.22	5.72	4.86	3.61
C20:0	0.14	0.16	0.11	0.09
C22:0	0.19	0.29	0.12	0.10
C24:0	0.06	0.12	0.03	0.04
C14:1	0.42	0.46	0.17	0.17
C16:1	1.68	1.13	0.93	0.61
C18:1	27.17	17.34	19.04	12.83
C20:1	0.12	0.13	0.10	0.08
C22:1	0.02	0.03	0.003	0.009
C18:2	13.25	7.07	11.42	7.36
C18:3	0.89	0.65	0.63	0.40
C18:4	0.00	0.00	0.00	0.00
C20:3	0.02	0.03	0.01	0.04
C20:4	0.15	0.08	0.10	0.08
C20:5	0.01	0.01	0.01	0.01
C22:5	0.02	0.03	0.00	0.00
C22:6	0.03	0.02	0.03	0.03

TABEL 6.5 GEMIDDELDE INNAME VAN ESSENSIELE AMINOSURE DEUR DIE DIABETIESE PROEFPERSONE

Aminosuur (g)	Gebruiklike basislyndieet		Eksperimentele dieet	
	Gem	Sa	Gem	Sa
Isoleusien	4.6	2.8	3.6	1.4
Leusien	7.4	4.7	5.9	2.4
Lisien	7.1	4.3	5.5	2.3
Metionien	2.2	1.3	1.6	0.7
Fenielalanien	4.1	2.5	3.4	1.4
Treonien	3.9	2.3	3.1	1.2
Triptofaan	1.1	0.7	0.9	0.4
Valien	5.0	3.0	3.9	1.6
Arginin	5.1	2.9	4.1	1.6
Histidien	2.8	1.7	2.2	0.9
Totaal	43.3		34.2	
% van Totale proteien	41.7		38.4	

TABEL 6.6 INDIVIDUELE VERANDERINGE IN DIEETVESELINNAME VAN DIE DIABETIESE PROEFPERSONE

Groep	Proefpersoon	Geslag	Dieetveselinname (g/1000 kJ)		
			Basislyn	Ekspperimenteel	% Verandering
IDDM	LA	M	2.1	5.3	152.4
	JC	M	1.1	2.6	136.4
	RK	M	2.4	4.7	95.8
	AM	M	3.4	4.1	20.6
	FS	M	3.1	6.7	116.1
	TS	M	3.0	4.5	50.0
	FK	M	3.1	5.0	61.3
	ME	V	3.8	7.8	105.3
	GJ	V	4.8	5.5	14.6
	SK	V	3.1	5.0	61.3
	JN	V	4.2	5.4	28.6
	IS	V	3.8	7.0	84.2
	SS	V	5.3	6.8	28.3
	DS	V	3.7	7.1	91.9
	TS	V	4.2	4.4	4.8
	JV	V	5.5	4.9	10.9
	HW	V	2.3	5.0	117.4
NIDDM	FD	M	4.3	5.7	32.6
	PG	M	2.3	6.8	195.7
	TS	M	4.6	6.6	43.5
	BV	M	3.5	7.1	102.9
	JA	V	2.2	4.9	122.7
	JB	V	2.5	6.4	178.3
	EJ	V	3.5	3.5	0
	KL	V	3.8	5.4	42.1
	MN	V	3.1	4.1	32.3
	PV	V	3.9	5.6	43.6

Aanvaarbaarheid van die dieet

Alhoewel 24 van die 27 proefpersone aangedui het dat hulle die dieetvoorskrifte maklik kon volg (tabel 6.7), het slegs 14 die dieet baie getrou en 11 dit matig getrou gevolg. Slegs 19 proefpersone was seker dat hulle die dieet in die toekoms sou aanhou volg. Die mees algemene klagte oor die dieet was dat dit te min vleis en te veel droëpeulgroente bevat het. Proefpersone het geen probleme gehad om alle grane en

graanprodukte in onverfynde vorm te eet nie. Een proefpersoon het aangedui dat die dieet te veel brood bevat.

Die voorkoms van newe-effekte tydens die volg van die dieet was minimaal. Opgeblasenheid en winderigheid wat by drie proefpersone voorgekom het, was van verbygaande aard. Die meeste proefpersone het skriftelik aangedui, maar ook herhaaldelik mondeling bevestig, dat hulle baie beter gevoel het nadat hulle die dieet begin volg het.

TABEL 6.7 AANVAARBAARHEID EN NEWE-EFFEKTE VAN DIE DIEET DEUR DIE DIABETIESE PROEFPERSONE

Parameter	Aantal proefpersone		
	Totaal n = 27	IDDM n = 17	NIDDM n = 10
Getrouheid :			
Baie getrou gevolg	14	10	4
Matig getrou gevolg	11	5	6
Redelik getrou gevolg	2	2	0
Aanvaarbaarheid :			
Maklik om te volg	24	15	9
Matig moeilik tot moeilik om te volg	3	2	1
Toekoms :			
Sal volhou met dieet	19	12	7
Sal moontlik volhou met dieet	4	2	2
Sal nie dieet verder volg nie	4	3	1
Newe-effekte :			
Opgeblaas, winderig	3	2	1
Honger	3	2	1
Gecm	21	13	8
Algemene "gesondheidsgevoel" :			
Beter gevoel tydens dieet	21	13	8
Dieselfde gevoel tydens dieet	4	2	2
Slegter gevoel tydens dieet	1	0	1

Betroubaarheid van dieetopnames

In hoofstuk 3 is die gevolgtrekking gemaak dat die resultate verkry met die frekwensievraelys herhaalbaar is en dat veral die gemiddelde nutriëntinnames van groepe betroubaar deur die vraelys gemeet kan word. Die bykomende kontrole wat in die onderhawige studie ten opsigte van proteïeninnames uitgevoer is, bevestig hierdie gevolgtrekking. Tabel 6.8 toon dat die gemiddelde daaglikse stikstofinname van 12 proefpersone, soos gemeet met die frekwensievraelys, goed ooreengestem het met gemiddelde stikstofuitskeiding oor 24 uur van dieselfde proefpersone. Die effense laer waarde vir stikstofinname wat uit die 24-uur geweegde rekord verkry is, kan moontlik aan onvolledige weegrekords toegeskryf word. Dit is egter moontlik, alhoewel onwaarskynlik, dat van die proefpersone in 'n negatiewe stikstofbalans was. Volwassenes benodig ongeveer 0,7 g proteïen per kg liggaamsgewig om stikstofbalans te handhaaf (Davidson et al., 1979). Die proefpersone het gemiddeld 1.05 g proteïen/kg ingeneem, wat 'n negatiewe balans onwaarskynlik maak. Die moontlikheid dat verhoogde katabolisme van weefselproteïene as gevolg van infeksie of spanning voorgekom het, kan nie heeltemal uitgesluit word nie.

TABEL 6.8 VERGELYKING VAN STIKSTOFINNAME MET URINERE STIKSTOFUITSKEIDING VAN 12 DIABETIESE PROEFPERSONE

	N (g)/24 uur	
	Gem	St
N-inname		
Frekwensievraelys	13.2	6.6
(gebruiklike inname)		
1-dag geweegde rekord	11.7	5.1
Urinere N-uitskeiding	12.8	3.2
Totale N-uitskeiding*	13.7	3.2

* Berekende waardes vir uitskeiding deur feses en vel as 0.6g en 0.2g onderskeidelik geneem (Davidson et al., 1979)

Verandering in medikasie

Tabel 6.9 toon dat beide IDDM- en NIDDM-proefpersone se gemiddelde medikasieverbruik betekenisvol op die HVHKLVDieet gedaal het. Vermindering in insulien- en orale medikasiebehoefte tydens die volg van 'n hoëvesel, hoëkoolhidraatdieet is deur verskeie ander outeurs aangetoon (Anderson & Sieling, 1981; Simpson et al., 1981). Kiehm et al. (1976) kon 'n verlaging in insulienbehoefte slegs by pasiënte aantoon wat minder as 30 eenhede insulien/dag benodig het. In die onderhawige studie het 11 van die 17 IDDM-proefpersone tydens basislyn meer as 30 eenhede/dag gespuut. Nege van hierdie proefpersone se medikasiebehoefte het tydens die volg van die HVHKLVDieet afgeneem.

TABEL 6.9 GEMIDDELDE VERANDERING VAN ALGEMENE PARAMETERS VAN DIE DIABETIESE PROEFPERSONE

Parameter	Basislyn (B)		Middel (M)		End (E)		*P-waarde		
	Gem	Sa	Gem	Sa	Gem	Sa	B-M	B-E	M-E
IDDM-proefpersone (n = 17)									
Ouderdom (jaar)	43.9	17.8							
Duur van diabetes (jaar)	15.2	9.9							
Medikasie (eenhede insulien)	42.9	17.6	38.6	17.4	37.2	17.9	0.001	0.001	0.03
Liggaamsgewig (kg)	68.9	16.2	67.7	16.0	68.2	15.8	0.06	NB**	NB
Liggaamsgewigindeks	23.7	4.4	23.3	4.3	23.5	4.2	0.03	NB	NB
Geglukosileerde hemoglobien (HbA1c:%)		10.4	1.6	9.2	1.0	9.3	1.4	0.001	0.001
NB									
Totale hemoglobien (mmol/l)	7.8	1.2	8.2	1.5	7.3	1.0	NB	NB	0.01
Hematokrit (%)	44.2	5.5	45.3	6.8	43.4	6.3	NB	NB	NB
Sistoliese bloeddruk (mm Hg)	143.1	28.0	141.7	29.3	144.8	28.7	NB	NB	NB
Diastoliese bloeddruk (mm Hg)	93.6	24.9	87.3	13.8	88.8	19.9	NB	NB	NB
NIDDM-proefpersone (n = 10)									
Ouderdom (jaar)	56.0	14.8							
Duur van diabetes (jaar)	8.9	9.0							
Medikasie (aantal tablette)	2.8	1.1	1.8	0.8	1.3	1.0	0.02	0.003	NB
Liggaamsgewig (kg)	88.9	23.7	85.5	23.3	85.3	23.0	0.001	0.005	NB
Liggaamsgewigindeks	29.9	6.2	28.9	5.8	28.6	5.9	0.03	0.008	NB
Geglukosileerde hemoglobien (HbA1c:%)		8.5	3.1	7.5	2.4	7.5	1.9	NB	NB
Totale hemoglobien (mmol/l)	7.9	1.2	8.1	1.0	8.0	0.7	NB	NB	NB
Hematokrit (%)	46.7	6.9	47.6	7.7	46.4	8.0	NB	NB	NB
Sistoliese bloeddruk (mm Hg)	146.8	21.9	146.7	27.1	156.5	32.0	NB	NB	NB
Diastoliese bloeddruk (mm Hg)	97.4	24.9	90.5	23.2	90.3	19.9	NB	NB	NB

* Gepaarde Student-Newman-Keuls-toets

** NB : Nie betekenisvol nie: $P > 0.05$

Tabel 6.16 toon dat die hoeveelheid insulien wat daaglik gebruik is betekenisvolle positiewe korrelasies tydens die middel- en endperiode met serum-TC en LDL-C en negatiewe korrelasies met die persentasie cholesterol deur HDL gedra, vertoon het. Tydens basislyn het insulien ook negatief met faktor VII-verhouding gekorreleer. Dit beteken dat hoe meer insulien gebruik was, hoe kleiner was die faktor VII-verhouding, en dus hoe hoër was faktor VII-konsentrasies of aktiwiteit. Korrelasies met orale medikasie was nie sinvol nie, omdat die dosisse van die verskillende soorte sulfonielureums verskil.

Verandering in geglukosileerde hemoglobien

Die gemiddelde basislynwaarde van geglukosileerde hemoglobien (HbA_1) was hoër in die IDDM- as in die NIDDM-proefpersone (tabel 6.9). Beide groepe het egter binne die eerste ses weke op die dieet dalings in HbA_1 getoon. Die laer waardes is vir die volgende ses weke gehandhaaf. Die gemiddelde verandering van 1% in HbA_1 wat in altwee groepe voorgekom het, verteenwoordig 'n verandering van tussen 1.4 en 1.9 mmol/l in gemiddelde bloedglukosewaardes (National Diabetes Data Group, 1984). Groot individuele verskille in HbA_1 en in verbetering van HbA_1 het voorgekom. Proefpersone met lae waardes (5.3 tot 7%) het min of geen verandering getoon, terwyl proefpersone met waardes van 10% en meer groot verlagings getoon het. Die hoogste basislynwaarde van 13.9% in 'n IDDM-proefpersoon het oor die 12-weekperiode na 10.6% gedaal.

HbA_1 het betekenisvolle korrelasies met verskeie ander fisiologiese parameters vertoon. Hierdie korrelasies het veral in die NIDDM-groep oor al drie periodes met serumlipiede voorgekom (tabel 6.17). 'n Opvallende waarneming is dat HbA_1 nie in enige groep op enige stadium met serumtriasiëlglycerole gekorreleer het nie. Die gebrek aan korrelasie met bloedglukose tydens basislyn- en endperiodes by die IDDM-groep, is waarskynlik omdat slegs 'n enkele vastende bloedglukosewaarde, wat op

dieselfde monster as HbA_1 bepaal is, vir korrelasies gebruik is. Vastende bloedglukosewaardes het groot daaglikse variasies by die IDDM-groep vertoon.

HbA_1 het betekenisvolle positiewe korrelasies met 'n groot aantal nutriënte tydens die eksperimentele fase gehad. Na 'n stapsgewyse meervoudige regressie-analise, wat die afhanklikheid van nutriënte van mekaar uitgeskakel het, was dit veral, maar nie uitsluitlik nie, die inname van sommige vetsure (versadig en onversadig), wat betekenisvol met HbA_1 bly korreleer het (IDDM-groep: $C_{16}-0$; $C_{18}-0$; $C_{14}-1$; $C_{20}-4$; NIDDM-groep: C_4-0 ; $C_{14}-0$; $C_{18}-3$).

Verandering in bloeddruk

Teenstrydig met die verwagting dat die verhoogde dieetvesel- en verlaagde natriuminname bloeddruk sal verlaag (Anderson, 1983; Rouse et al., 1986), het geen betekenisvolle verlaging in gemiddelde sistoliese of diastoliese bloeddruk by die twee groepe proefpersone voorgekom nie (tabel 6.9). Elf proefpersone (5 IDDM en 6 NIDDM) het medikasie teen verhoogde bloeddruk gebruik. Met latere ondervraging het geblyk dat sewe van die 11 self bloeddrukmedikasie tydens die volg van die dieet verminder het (tabel 6.10). Verlaging in bloeddruk het wel voorgekom by sommige proefpersone wat nie medikasie gebruik het nie. Die sistoliese druk van JC (IDDM-groep) het byvoorbeeld van 154 na 142 na 120 mm Hg na 6 en 12 weke onderskeidelik verlaag, sonder dat hierdie proefpersoon gewig verloor het.

TABEL 6.10 PERSENTASIE VERMINDERING IN BLOEDDRUK-MEDIKASIE VAN 11 DIABETIESE PROEFPERSONE

Groep	Proefpersoon	Soort medikasie	B-M (%)	B-E (%)
IDDM	GJ	Rauwolfia Serpentina (Rautrax)*	50	50
	SS	Metildopa (Aldomet)	33.3	66.6
	FS	Metildopa (Aldomet)	0	0
	DS	Propranolol (Inderal)	100	100
	HW	Propranolol (Inderal)	83.3	83.3
NIDDM	JB	Metildopa (Aldomet)	0	0
	PG	Metildopa (Aldomet)	0	0
	EJ	Chloortalidoon (Hygroton) + Reserpine	50	50
	KL	Atenolol		

Verandering in serumlipiede

Tabel 6.11 toon dat gemiddelde TC-waardes van beide die IDDM- en NIDDM-groepe tydens basislyn net hoër as die 5.7 mmol/l was wat as 'n afsnypunt vir serumcholesterol beskou kan word om as risiko-faktor vir koronêre hartvatsiekte (KHS) op te tree (Pooling Project Research Group, 1978). Die gemiddelde HDL-C-vlak was effens laer in die NIDDM-groep. Die persentasie van totale cholesterol deur HDL gedra, was by die NIDDM-groep laer as die 20% wat as beskermend teen KHS beskou word (Gordon et al., 1977). Die gemiddelde TG-vlak van die NIDDM-proefpersone was 2.74 mmol/l in vergelyking met die 1.65 mmol/l van die IDDM-proefpersone. Die groot verskil was egter hoofsaaklik as gevolg van 'n baie hoë abnormale waarde van 11.6 mmol/l van een NIDDM-proefpersoon.

TABEL 6.11 GEMIDDELDE VERANDERING VAN SERUMLIPIDE VAN DIE DIABETIESE PROEFPERSONE

Lipied (mmol/l)	Basislyn (B)		Middel (M)		End (E)		*P-waarde		
	Gem	SA	Gem	SA	Gem	SA	B-M	B-E	M-E
IDDM-proefpersone (n = 17)									
Totale cholesterol (TC)	6.16	1.22	4.50	1.33	5.91	1.10	0.001	NB**	0.001
LDL-cholesterol (LDL-C)	4.03	1.19	2.24	0.91	3.62	1.06	0.001	0.03	0.001
HDL-cholesterol (HDL-C)	1.25	0.31	1.15	0.32	1.42	0.35	0.02	0.003	0.001
% HDL-C van TC	20.9	6.0	27.7	10.1	25.1	8.2	0.001	0.002	NB
Triasielgiserole (TG)	1.65	1.20	1.46	1.25	1.98	1.06	NB	0.001	0.005
Onveresterde vry cholesterol (VC)	1.48	0.43	1.32	0.44	1.57	0.45	NB	NB	0.03
% VC van TC	23.8	4.9	29.8	7.7	26.4	6.0	0.01	NB	NB
NIDDM-proefpersone (n = 10)									
Totale cholesterol (TC)	6.07	1.46	4.50	1.40	5.66	1.74	0.002	NB	0.001
LDL-cholesterol (LDL-C)	3.90	1.25	2.75	1.36	3.84	1.56	0.005	NB	0.001
HDL-cholesterol (HDL-C)	1.03	0.43	1.01	0.33	1.12	0.32	NB	NB	0.007
% HDL-C van TC	17.4	9.3	24.7	11.7	21.5	8.5	0.008	0.05	NB
Triasielgiserole (TG)	2.74	9.23	1.68	0.65	1.81	0.79	NB	NB	NB
Onveresterde vry cholesterol (VC)	1.71	0.78	1.43	0.65	1.40	0.73	NB	NB	NB
% VC van TC	28.2	10.0	31.1	8.0	23.9	9.3	NB	NB	NB

* Gepaarde t-toets

** NB : Nie betekenisvol nie ($P > 0.05$)

Tydens die eerste ses weke op die HVHKLVDieet het groot en betekenisvolle verlagings by altwee groepe se TC en LDL-C voorgekom. TC en LDL-C het egter tydens die volgende ses weke na basislynwaardes begin terugkeer, met die gevolg dat dit net die LDL-C-waarde van die IDDM-proefpersone was wat na 12 weke betekenisvol laer as die basislynwaarde was. HDL-C-waardes was by albei groepe na 12 weke hoër as tydens basislyn (betekenisvol vir die IDDM-groep). By die 12 proefpersone wat op 20 weke gemoniteer is (tabel 6.15), het HDL-C verder verhoog (weer betekenisvol by die IDDM-groep). Die persentasie cholesterol deur HDL gedra, het egter by beide groepe betekenisvol na ses en 12 weke verhoog (tabel 6.11). TG-vlakke het nie betekenisvol verlaag nie. Intendeel, by die IDDM-groep was TG-vlakke na 12 weke betekenisvol hoër as tydens basislyn. Die verlaging by die NIDDM-groep was nie betekenisvol nie, omdat dit hoofsaaklik deur 'n groot verlaging

van een proefpersoon veroorsaak is. Anderson & Sieling (1981) kon met 'n hoëveseldieet wat vir 'n gemiddelde tydperk van 18 dae deur gehospitaliseerde IDDM-pasiënte van 55 jaar en ouer gevolg is ook nie 'n verlaging in TG aantoon nie. Hierdie pasiënte het normale TG-vlakke gehad. Story et al. (1985) het 14 IDDM-pasiënte vir vier jaar met 'n hoëveseldieet behandel, en het wel betekenisvolle laer TG-waardes waargeneem by dié proefpersone wat waardes binne normale grense gehad het. Die drie pasiënte van Story en medewerkers se studie wat verhoogde TG-waardes gehad het, het verskillend op die langtermyndieet gereageer: een proefpersoon se waarde het gedaal, terwyl twee stygings in TG vertoon het. Veranderinge in onveresterde (vrye) cholesterol (VC) en % VC van TC was nie by een van die twee groepe in die huidige studie betekenisvol nie.

Verandering in serumproteïene (TP en albumien)

Die IDDM- en NIDDM-groep se onderskeie gemiddelde basislynwaardes van totale serumproteïen (TP), was 8.1 en 8.4 mg/dl (tabel 6.12). Dit is hoër as die normale reikwydte van 5.8 - 7.8 mg/dl wat deur Davidson et al. (1979) vir totale plasmaproteïene gegee word, maar val binne die normale reikwydte van 6.5 - 8.5 mg/dl vir serumproteïene wat deur die Departement Chemiese Patologie, Universiteit van Pretoria (Meyer, 1983) gebruik word. Die proefpersone se gemiddelde albumienwaardes van 4.2 en 4.3 mg/dl het binne die normale reikwydtes van 3.5 - 5.6 mg/dl (Davidson et al., 1979) en 3.1 - 5.1 mg/dl (Meyer, 1983) geval.

'n Betekenisvolle verlaging in TP het na ses en 12 weke op die HVHKLVDieet by die IDDM-proefpersone voorgekom. Die verlaging was by die NIDDM-proefpersone betekenisvol na 12 weke. Albumienkonsentrasies het na 12 weke betekenisvol by albei groepe verhoog. Die gevolg was dat die TP/albumien-verhouding by die

IDDM-proefpersone van 1.93 na 1.50 en by die NIDDM-proefpersone van 1.95 na 1.52 verlaag het.

Die verandering in TP (begin tot middel en begin tot end), het betekenisvolle positiewe korrelasies met die persentasieverandering in dieetveselinname vertoon (B-M: $r = 0.40$; $P = 0.05$; B-E: $r = 0.54$; $P = 0.004$).

TABEL 6.12 GEMIDDELDE VERANDERING IN SERUMPROTEÏENE EN -MINERALE VAN DIE DIABETIESE PROEFPERSONE

Parameter	Basislyn (B)		Middel (M)		End (E)		*P-waarde		
	Gem	SA	Gem	SA	Gem	SA	B-M	B-E	M-E
IDDM-proefpersone (n = 17)									
Totale proteïene (mg/dℓ)	8.1	0.9	7.0	0.9	6.9	0.8	0.001	0.001	NB**
Albumien (mg/dℓ)	4.2	0.4	4.5	0.5	4.6	0.5	0.004	0.002	NB
Kalsium (mmol/ℓ)	2.30	0.13	2.11	0.29	2.28	0.19	0.03	NB	0.03
Yster (μmol/ℓ)	11.3	5.3	11.8	4.9	16.3	6.4	NB	0.005	0.003
Magnesium (mmol/ℓ)	0.84	0.18	0.91	0.28	1.05	0.27	NB	0.002	0.02
NIDDM-proefpersone (n = 10)									
Totale proteïene (mg/dℓ)	8.4	0.7	7.7	0.6	7.3	0.6	NB	0.002	0.03
Albumien (mg/dℓ)	4.3	0.3	4.6	0.9	4.8	0.7	NB	0.03	NB
Kalsium (mmol/ℓ)	2.30	0.14	2.23	0.11	2.28	0.16	NB	NB	NB
Yster (μmol/ℓ)	7.8	4.3	15.9	8.0	13.4	5.7	0.01	0.004	NB
Magnesium (mmol/ℓ)	0.92	0.25	0.94	0.15	0.99	0.22	NB	NB	0.05

* Gepaarde t-toetse

** NB : Nie betekenisvol nie ($P > 0.05$)

Verandering in serumminerale

Die serumkalsiumkonsentrasie van 2.3 mmol/l (tabel 6.12) van altwee diabetiese groepe het net binne die normale reikwydte van 2.3 - 2.7 mmol/l (Meyer, 1983) geval. Ten spyte van 'n gemiddelde daling in daaglikse kalsiuminname van 1114 na 865 mg tydens die eksperimentele fase (tabel 6.3), is serumkalsium nie nadelig deur die dieet beïnvloed nie. Die IDDM-groep het na ses weke 'n klein maar betekenisvolle daling getoon, maar kalsiumkonsentrasies was na 12 weke weer dieselfde as tydens basislyn.

Die serumysterkonsentrasie van die IDDM-groep (11.3 μ mol/l : tabel 6.12) het tydens basislyn binne die normale reikwydte van 10-30 μ mol/l (Meyer, 1983) geval. Die NIDDM-groep het egter 'n laer as normale waarde, 7.8 μ mol/l gehad. Tydens die volg van die HVHKLVD-dieet het die gemiddelde daaglikse ysterinname van 15 tot 18 mg gestyg (tabel 6.3). Betekenisvolle verhogings in serumyster het na ses weke by die NIDDM-groep en na 12 weke by altwee groepe voorgekom. Die serummagnesiumvlakke van 0.84 en 0.92 mmol/l by die IDDM- en NIDDM-groep onderskeidelik, het ook binne die normale reikwydte van 0.75 - 1.20 mmol/l (Meyer, 1983) geval (tabel 6.12). Gemiddelde daaglikse magnesiuminname het tydens die volg van die HVHKLVD-dieet van 386 na 462 mg gestyg. Die serummagnesiumvlak van die IDDM-groep was na 12 weke betekenisvol hoër as tydens basislyn. Die styging by die NIDDM-groep was nie betekenisvol nie.

Verandering in hemostatiese parameters

* Bloeytyd en stoltyd (tabel 6.13)

Die gemiddelde bloeytye van die IDDM-proefpersone was effens laer as dié van die NIDDM-groep. Beide groepe se waardes was binne die

normale reikwydtes van Ivy-bloeyd (2-6 min) wat Hirsh & Brain (1979) aangee, maar was korter as die 9 min-waardes wat van gesonde proefpersone gerapporteer is (Challen et al., 1983). Die effense styging in gemiddelde bloeyte was nie by een van die twee groepe betekenisvol nie. Dit wil dus voorkom asof bloeyte, en gevolglik bloedplaatjies se vermoë om 'n hemostatiese prop te vorm, nie deur die HVHKLVD-dieet beïnvloed is nie. Challen et al. (1983) kon ook nie 'n verandering in plaatjiefunksie van gesonde vrywilligers, waarvan die diëte met koringsemels of pektien gesupplementeer is, aantoon nie. Hoë betekenisvolle korrelasies tussen bloeyte en ander fisiologiese parameters of nutriëntinnames het nie voorgekom nie.

TABEL 6.13 GEMIDDELDE VERANDERING IN BLOEI- EN STOLTYE VAN DIE DIABETIESE PROEFPERSONE

Groep	Fase	Bloeytyd (min)		Stoltyd (min)	
		Gem	St	Gem	St
IDDM (n = 17)	Begin	5.6	1.4	3.1	0.8
	Middel	-	-	6.0	1.5
	End	5.9	1.2	5.5	1.6
	P: B-M	-	-	0.0001	-
	B-E	NB**	-	0.0001	-
	M-E	-	-	NB	-
NIDDM (n = 10)	Begin	6.9	2.2	3.0	0.5
	Middel	-	-	6.3	1.4
	End	7.6	2.2	6.4	1.5
	P: B-M	-	-	0.001	-
	B-E	NB	-	0.001	-
	M-E	-	-	NB	-

*P : Gepaarde t-toets

**NB : Nie betekenisvol nie ($P > 0.05$)

Die gemiddelde stoltyd van kapillêre bloed was by altwee groepe na ses en 12 weke ongeveer twee keer langer as tydens basislyn. 'n Volgehoue verlengde stoltyd het by al die proefpersone voorgekom, alhoewel die verandering nie by almal ewe groot was nie. Van die proefpersone het uit hulle eie gerapporteer dat nadat hulle die dieet begin volg het, bloed makliker tydens die tuismonitering van bloedglukose gevloei het, en nie so gou gestol het nie.

Die stoltyd het betekenisvolle korrelasies met sommige van die stillingsfaktore getoon. Faktor VIII-verhouding het byvoorbeeld in die NIDDM-proefpersone na 12 weke 'n betekenisvolle negatiewe korrelasie

($r = -0.93$, $P = 0.002$) met stolyd vertoon. Hierdie korrelasies het egter nie konstant by altwee groepe oor al drie periodes voorgekom nie, waarskynlik omdat die stolyd deur baie verskillende faktore beïnvloed word.

'n Paar ander interessante korrelasies is opgemerk. In die NIDDM-groep het stolyd tydens basislyn 'n betekenisvolle negatiewe korrelasie met liggaamsgewig vertoon ($r = -0.67$, $P = 0.05$). Stolyd het by albei groepe na 6 weke ook met sistoliese bloeddruk gekorreleer (IDDM: $r = -0.68$, $P = 0.001$; NIDDM: $r = -0.74$, $P = 0.04$). By die IDDM-groep het totale serumproteïen 'n negatiewe korrelasie na 12 weke met stolyd vertoon ($r = -0.54$, $P = 0.03$). By die NIDDM-groep is 'n interessante betekenisvolle positiewe korrelasie tussen stolyd en HDL-C en % HDL-C na 12 weke opgemerk ($r = +0.83$, $P = 0.005$; $r = +0.79$, $P = 0.01$). Dit mag 'n aanduiding wees dat faktore wat stolyd verleng, ook HDL-C gunstig beïnvloed.

* Geaktiveerde tromboplastientyd (aPTT), protrombientyd (PT) en trombientyd (TT)

Tabel 6.14 toon dat die verhoudings ten opsigte van "normale" plasma van al drie hierdie toetse aansienlik minder as een was, wat op 'n hiperkoaguleerbare staat in die diabetes mellitusproefpersone mag dui.

Die aPTT-verhouding, wat die gekombineerde aktiwiteite van fibrinogeen, faktor II, V, VIII, IX, X, XI, XII, hoë-molekulêre-gewig-kininogeen en prekallikreïen reflekteer (West, 1985), het na ses weke by altwee diabetiese groepe betekenisvol gestyg. Die waarde van die IDDM-groep was na 12 weke nog steeds betekenisvol hoër as tydens basislyn. Die NIDDM-groep se gemiddelde waarde was na 12 weke ook hoër, maar nie betekenisvol hoër as basislyn nie.

Die PT-verhouding, wat die gekombineerde aktiwiteite van fibrinogeen, faktor II, V, VII en X reflekteer (West, 1985), het nie by een van die twee groepe tydens die eksperimentele periode verander nie.

TABEL 6.14 GEMIDDELDE VERANDERING IN HEMOSTATIESE TOETSE VAN DIE DIABETIESE PROEFPERSONE

Groep	Fase	aPTT*		PT		TT	
		Gem	Sa	Gem	Sa	Gem	Sa
IDDM (n = 17)	Begin	0.82	0.08	0.88	0.07	0.83	0.06
	Middel	0.98	0.09	0.87	0.06	0.95	0.09
	End	0.93	0.12	0.88	0.08	0.96	0.08
	P** : B-M	0.0001		NB		0.001	
	B-E	0.004		NB		0.0003	
	M-E	NB***		NB		NB	
NIDDM (n = 10)	Begin	0.86	0.11	0.85	0.12	0.83	0.07
	Middel	1.00	0.18	0.91	0.17	0.94	0.08
	End	0.91	0.13	0.86	0.17	0.90	0.08
	P : B-M	0.04		NB		0.003	
	B-E	NB		NB		0.02	
	M-E	NB		NB		NB	

*aPTT (geaktiveerde tromboplastientyd), PT (protrombientyd) en TT (trombientyd) is as 'n verhouding ten opsigte van normale kontroleplasma uitgedruk. 'n Verhouding kleiner as een dui op 'n verhoogde aktiwiteit (konsentrasie) van stollingsfaktore

**P : Gepaarde t-toetse

***NB : Nie betekenisvol nie ($P > 0.05$)

Die TT-verhouding wat 'n aanduiding van die fibrinogeenvlak van plasma gee, was na ses en 12 weke by altwee groepe betekenisvol hoër.

Daar is heelwat studies oor die aktiwiteite van spesifieke stollingsfaktore by diabetiese proefpersone gedoen, maar daar is baie min inligting oor die standaard- kliniese stollingstoetse by diabetes mellitus pasiënte beskikbaar. Jones & Peterson (1979) het gevind dat aPTT, PT en TT by diabetiese pasiënte in normale grense geval het, maar hulle noem dat die toetse wat hulle gebruik het, ontwerp is om hipokoaguleerbaarheid te toets en waarskynlik nie sensitief genoeg was om hiperkoaguleerbaarheid waar te neem nie. In die onderhawige studie kon die metodes gebruik wel onderskei tussen "normale" plasma van kontroleproefpersone en hiperkoaguleerbare plasma van eksperimentele proefpersone (kyk ook hoofstuk 4).

TABEL 6.15 GEMIDDELDE WAARDES VAN SOMMIGE PARAMETERS VAN DIE 12 DIABETIESE PROEFPERSONE WAT OOK OP 20 WEKE GEMONITOR IS

Parameter	Basislyn (B)		6-weke		12-weke		20-weke		*P-waarde B-20 weke
	Gem	St	Gem	St	Gem	St	Gem	St	
IDDM-proefpersone (n = 8)									
Liggaamsgewig (kg)	70.0	16.1	68.8	15.2	68.8	14.9	69.2	15.8	NB**
Bloeddruk : sistolies	150.1	26.1	149.9	34.2	151.6	29.5	150.4	25.8	NB
(mm Hg) diastolies	99.8	29.7	89.5	11.9	89.5	24.7	88.8	12.3	NB
Fibrinogeen (mg/dl)	418.0	100.7	352.0	76.1	328.3	51.5	256.3	87.6	0.01
Totale cholesterol (mmol/l)	5.69	1.08	3.83	1.11	5.39	1.06	5.18	0.99	0.06
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.26	0.35	1.19	0.33	1.52	0.36	1.51	0.34	0.008
% HDL-C van TC	22.6	5.9	32.9	9.9	29.3	7.7	30.5	9.3	NB
NIDDM-proefpersone									
Liggaamsgewig (kg)	74.8	16.1	72.3	15.0	72.9	15.6	72.6	14.3	NB
Bloeddruk : sistolies	142.5	18.7	160.5	30.1	171.0	27.3	150.8	20.7	NB
(mm Hg) diastolies	87.3	7.8	93.0	27.2	101.3	22.1	86.8	9.3	NB
Fibrinogeen (mg/dl)	468.0	165.9	367.0	15.3	386.6	57.0	345.6	76.6	NB
Totale cholesterol (mmol/l)	7.00	1.08	5.32	1.33	6.69	1.93	6.66	2.25	NB
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.02	0.46	1.06	0.40	1.15	0.41	1.07	0.48	NB
% HDL-C van TC	16.6	11.5	23.1	15.1	18.6	9.1	21.2	17.8	NB

* Gepaarde t-toets

** NB: Nie betekenisvol nie ($P > 0.06$)

TABEL 6.16 BETEKENISVOLLE KORRELASIES TUSSEN HOEVEELHEID INSULIEN GEBRUIK EN ANDER PARAMETERS VAN DIE IDDM-PROEFPERSONE

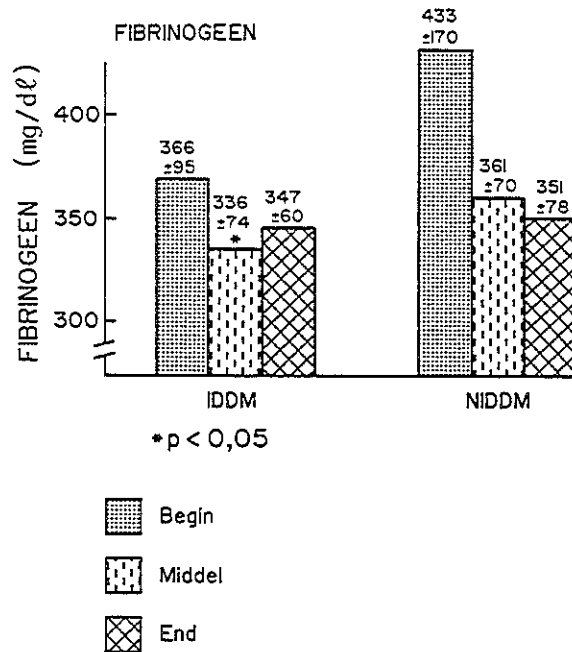
Parameter	Basislyn		Middel		End	
	r	P	r	P	r	P
Gewig	0.57	0.02	0.56	0.02	0.63	0.01
TC (serum)	-		0.49	0.04	0.50	0.04
LDL-C (serum)	-		0.66	0.05	0.85	0.003
% HDL-C (serum)	-		-0.58	0.02	-0.59	0.01
Faktor VII (verhouding)	-0.50	0.05	-		-	

TABEL 6.17 BETEKENISVOLLE KORRELASIES TUSSEN HbA1 EN ANDER PARAMETERS VAN DIE DIABETIESE PROEFPERSONE

	IDDM-proefpersone					NIDDM-proefpersone					
Parameter	Basislyn		Middel	End	P	Basislyn		Middel	End	P	
	r	P				r	P				
Vastende bloedglukose	-		+0.60	0.01	-	+0.73	0.02	+0.85	0.004	+0.86	0.002
TC (serum)	-		-		-	+0.80	0.006	+0.84	0.002	+0.63	0.05
LDL-C	-		-		-	+0.75	0.01	+0.88	0.002	+0.69	0.03
%HDL-C	-		-		-	-0.67	0.03	-0.69	0.03	-0.80	0.006
VC	-		-		-	+0.66	0.04	+0.69	0.03	+0.71	0.02
HDL-C	-		+0.51	0.04	+0.53	0.03	-	-		-0.59	0.07
Faktor II-verhouding	-		-		-	-0.69	0.04	-		-	
Faktor V-verhouding	-		-		+0.53	0.03	-	-0.78	0.01	-	
Faktor XI-verhouding	-		-0.66	0.004	-	-		-		-	

* Stollingsfaktore

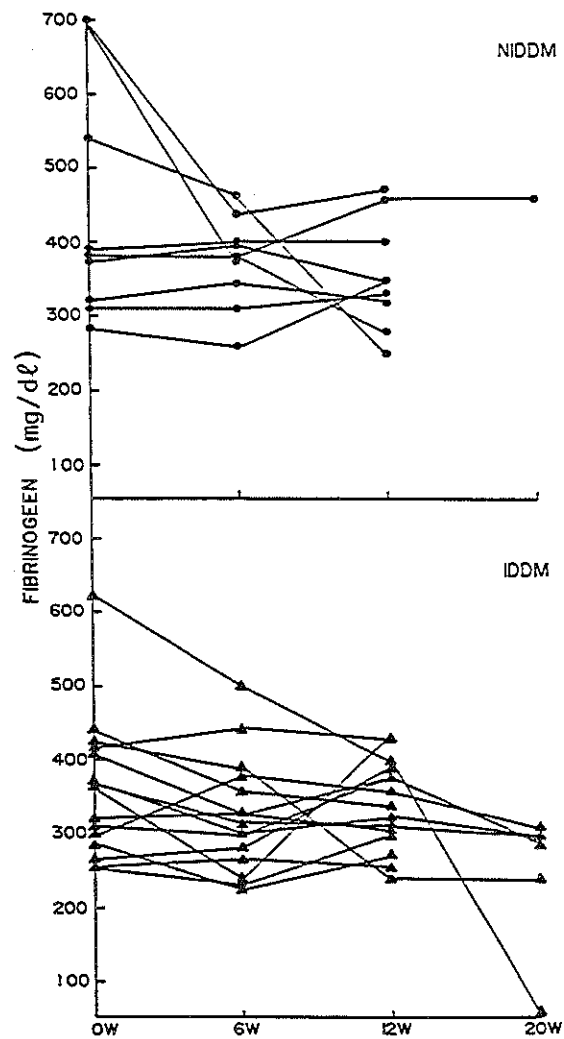
Die gemiddelde veranderinge in plasmafibrinogeen (faktor I) word in figuur 6.1 geïllustreer. Beide groepe se gemiddelde basislynwaardes was hoër as gerapporteerde waardes vir "gesonde" persone (Fehily et al., 1982; Meade et al., 1977) en het ooreengestem met waardes wat ander outeurs by diabetes mellitus pasiënte aangetoon het (Fuller et al., 1979; Wardle et al., 1973). Tydens die HVHKLVDieet het gemiddelde fibrinogeenvlakke in altwee groepe verlaag, maar die effek was net by die IDDM-groep na ses weke betekenisvol, waarskynlik as gevolg van die groot individuele variasie in aanvangswaardes en in respons op die dieet, soos blyk uit figuur 6.2 wat individuele veranderinge in fibrinogeen illustreer. Dramatiese dalings het by proefpersone voorgekom wat waardes bokant 500 mg/dl tydens basislyn gehad het. Die meeste proefpersone met waardes in die omgewing van 400 mg/dl het volgehoue dalings getoon, terwyl waardes in normale grense (ongeveer 300 mg/dl) min of meer konstant gebly het.



FIGUUR 6.1 GEMIDDELDE VERANDERINGE IN FIBRINOGEEN (mg/dL) VAN DIE DIA= BETIESE PROEFPERSONE

IDDM: insulienafhanklike proefpersone
 NIDDM: nie-insulienafhanklike proefpersone
 Begin: waardes tydens basislyn
 Middel: waardes na 6 weke
 End: waardes na 12 weke

Die verhoogde fibrinogeenvlakke het nie konstante betekenisvolle korrelasies met ander verhoogde parameters van diabetes mellitus (TC, LDL-C, TG, HbA_{1c}, bloedglukose) vertoon nie. In die hele groep het piridoksaal-5'-fosfaat (PLP) en piridoksaal (PL) betekenisvolle negatiewe korrelasies met fibrinogeen gehad ($r = -0.55$, $P = 0.005$; $r = -0.53$, $P = 0.01$), wat hoofsaaklik as gevolg van 'n korrelasie by die IDDM-groep was ($r = -0.63$, $P = 0.01$; $r = -0.61$, $P = 0.01$). Die betekenisvolle korrelasies van fibrinogeen met die ander stollingsfaktore het nie konstant by albei groepe oor al drie periodes voorgekom nie.



FIGUUR 6.2 INDIVIDUELE VERANDERINGE VAN DIABETIESE PROEFPERSONE SE PLASMAFIBRINOGEENVLAKKE (mg/dL)

NIDDM: nie-insulienafhanklike proefpersone

IDDM: insulienafhanklike proefpersone

0W: waardes tydens basislyn

6W: waardes na 6 weke

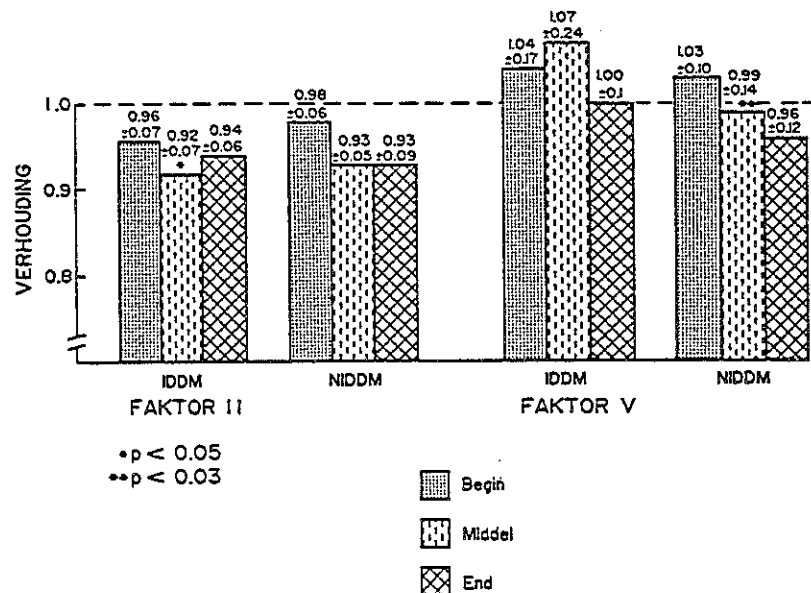
12W: waardes na 12 weke

20W: waardes na 20 weke

Die dieetparameters wat met fibrinogeenvlakke gekorreleer het, was suikrose- en histidieninname ($r = +0.66$, $P = 0.05$; $r = +0.75$, $P = 0.02$) tydens die middelfase by die NIDDM-groep. Askorbiensuurinname het 'n negatiewe korrelasie ($r = -0.38$, $P = 0.06$) by die hele groep na 12 weke gehad. Die belangrikste korrelasie was egter die verandering in fibrinogeenvlakke (begin tot middel, begin tot end) wat 'n positiewe korrelasie (betekenisvol na 12 weke) met die verandering in dieetveselinname (van gebruikelike basislyndieet na eksperimentele dieet) by die hele groep gehad het ($r = +0.34$, $P = 0.09$; $r = +0.46$, $P = 0.02$). Die gemiddelde verandering in fibrinogeen vir die hele groep was 'n daling van 45.2 mg/dl (van basislyn na ses weke) en 42.0 mg/dl (van basislyn na 12 weke), wat beteken dat hoe groter die vermeerdering in dieetveselinname was (g/1000 kJ), hoe groter was die daling in fibrinogeenvlakke.

Figuur 6.3 toon die veranderinge wat in protrombien (faktor II) en faktor V voorgekom het. Protrombien-verhoudings was in altwee groepe kleiner as een, wat op 'n verhoogde aktiwiteit (konsentrasie) van faktor II dui. Die HVHKLVDieet het die faktor II-verhouding verder laat daal (betekenisvol na ses weke by die IDDM-groep). Die faktor V-verhouding was by albei groepe "normaal" (groter as een), maar het by die NIDDM-groep betekenisvol na ses weke gedaal, en was op 12 weke selfs nog laer. Egeberg (1963) en Fuller et al. (1979) het beide by diabetiese pasiënte normale konsentrasies van faktor II, maar verhoogde faktor V-konsentrasies gerapporteer. In die huidige studie is net die teenoorgestelde gevind, naamlik dat faktor II-konsentrasies waarskynlik verhoog was, terwyl faktor V-konsentrasies normaal was. Die verbeterde metaboliese beheer deur die HVHKLVDieet het nie hierdie twee faktore se aktiwiteit gunstig beïnvloed nie.

Faktor II-verhouding het konstante betekenisvolle positiewe korrelasies met faktor VII- en X-verhoudings in die IDDM- en NIDDM-groepe gehad. Faktor V-verhouding het 'n betekenisvolle negatiewe korrelasie met faktor VII-verhouding tydens basislyn en na 6 weke by die IDDM-groep vertoon (tabel 6.18).



FIGUUR 6.3 GEMIDDELTE VERANDERINGE IN FAKTOR II EN V (VERHOUDING) VAN DIE DIABETIESE PROEFPERSONE

IDDM: insulienafhanklike proefpersone

NIDDM: nie-insulienafhanklike proefpersone

Begin: verhouding tydens basislyn

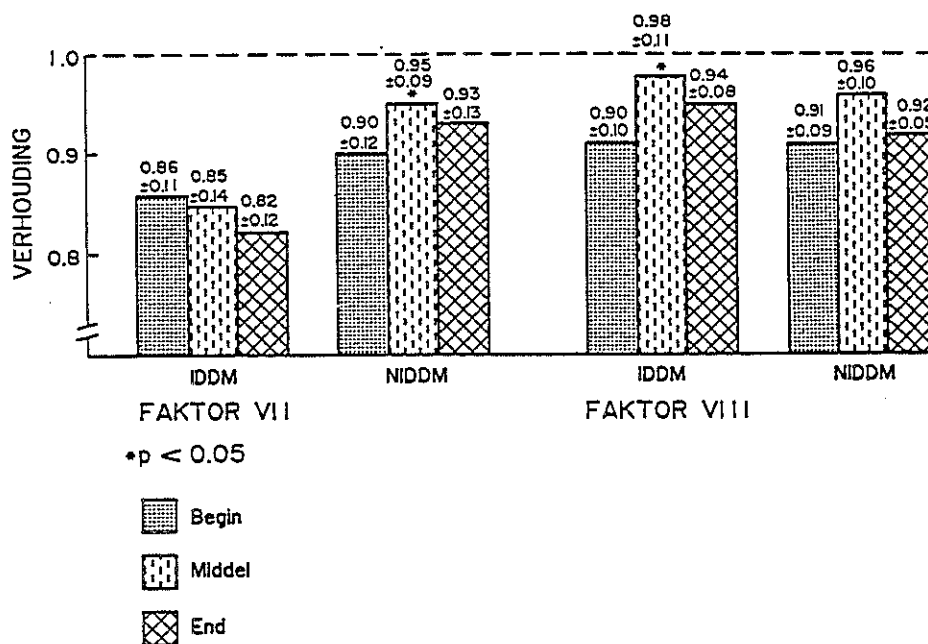
Middel: verhouding na 6 weke

End: verhouding na 12 weke

Verhouding = 1: "normale" waarde

Verhouding < 1: verhoogde konsentrasie of aktiwiteit van die stollingsfaktor

Figuur 6.4 toon die veranderinge in faktor VII- en VIII-verhoudings. Beide hierdie faktore se verhoudings was tydens basislyn in die IDDM- en NIDDM-groepe kleiner as een, wat ooreenstem met die verhoogde aktiwiteit (konsentrasies) van faktor VII en VIII by diabetes mellitus pasiënte wat deur Fearnly et al. (1963), Fuller et al. (1979), Mayne et al. (1970) en Valdorf-Hansen (1967) vir hierdie faktore gerapporteer is. Die HVHKLVDieet het die faktor VII-verhouding by die NIDDM-groep en die faktor VIII-verhouding by die IDDM-groep betekenisvol na ses weke verbeter, alhoewel die verhoudings steeds kleiner as een gebly het.



FIGUUR 6.4 GEMIDDELDE VERANDERINGE IN FAKTOR VII EN VII (VERHOUDING) VAN DIE DIABETIESE PROEFPERSONE

IDDM: insulienafhanklike proefpersone

NIDDM: nie-insulienafhanklike proefpersone

Begin: verhouding tydens basislyn

Middel: verhouding na 6 weke

End: verhouding na 12 weke

Verhouding = 1: "normale" waarde

Verhouding < 1: verhoogde konsentrasie of aktiwiteit van die stollingsfaktor

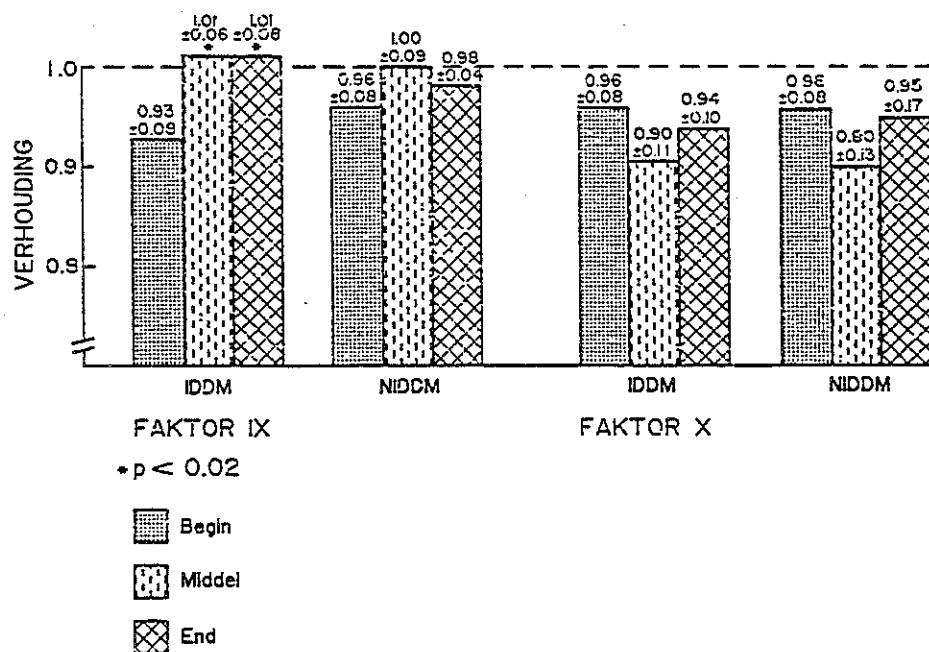
Tabel 6.18 toon die betekenisvolle korrelasies wat faktor VII-verhouding met ander parameters gehad het. Dit is interessant dat faktor VII positiewe korrelasies met faktor II en X, maar 'n negatiewe korrelasie met faktor V vertoon het.

Faktor VIII-verhouding het konstante betekenisvolle positiewe korrelasies tussen +0.61 en +0.84 ($P < 0.05$) oor al die periodes by al die groepe met faktor IX-verhouding gehad.

TABEL 6.18 BETEKENISVOLLE KORRELASIES TUSSEN FAKTOR VII (VERHOUDING) EN ANDER PARAMETERES

Parameter	Begin		Middel		Eind	
	r	P	r	P	r	P
Hele groep (n = 27)						
PT-verhouding	+0.38	0.05	+0.40	0.05	-	
Faktor II-verhouding	+0.65	0.003	+0.63	0.001	+0.57	0.02
Faktor V-verhouding	-		-0.56	0.003	-	
Faktor X-verhouding	+0.62	0.001	+0.54	0.01	+0.50	0.03
Piridoksaal-5'-fosfaat	-		-0.70	0.001	-	
HbA1	-		-		-0.64	0.05
Bloedglukose	-		-		-	
Medikasie	-		-		-	
IDDM-proefpersone						
PT-verhouding	-		-		-	
Faktor II-verhouding	+0.64	0.01	-		-	
Faktor V-verhouding	-0.48	0.05	-0.75	0.001	-	
Faktor X-verhouding	+0.58	0.02	+0.53	0.03	-	
Piridoksaal-5'-fosfaat	-0.73	0.001	-		-	
HbA1	-		-		-	
Bloedglukose	-0.61	0.01	-		-	
Medikasie	-0.50	0.05	-		-	
NIDDM-proefpersone						
PT-verhouding	+0.74	0.01	+0.82	0.01	-	
Faktor II-verhouding	+0.78	0.01	+0.68	0.05	+0.77	0.02
Faktor V-verhouding	-		-		-	
Faktor X-verhouding	+0.73	0.02	+0.73	0.03	+0.89	0.001
Piridoksaal-5'-fosfaat	-		-		-	
HbA1	-		-		-	
Bloedglukose	-		-		-	
Medikasie	-		-		-	

Figuur 6.5 illustreer die gemiddelde veranderinge in faktor IX- en X-verhoudings. Beide hierdie faktore se verhoudings was kleiner as een, wat op 'n verhoogde aktiwiteit (konsentrasie) dui en ook deur Egeberg (1963) vir faktor IX en deur Fuller et al. (1979) vir faktor X aangetoon is. Die HVHKLVD-dieet het faktor IX-verhoudings by altwee groepe gunstig beïnvloed (betekenisvol by die IDDM-groep), maar kon nie faktor X se aktiwiteit (konsentrasie) verlaag nie.



FIGUUR 6.5 GEMIDDELTE VERANDERINGE IN FAKTOR IX EN X (VERHOUDING) VAN DIE DIABETIESE PROEFPERSONE

IDDM: insulienafhanklike proefpersone

NIDDM: nie-insulienafhanklike proefpersone

Begin: verhouding tydens basislyn

Middel: verhouding na 6 weke

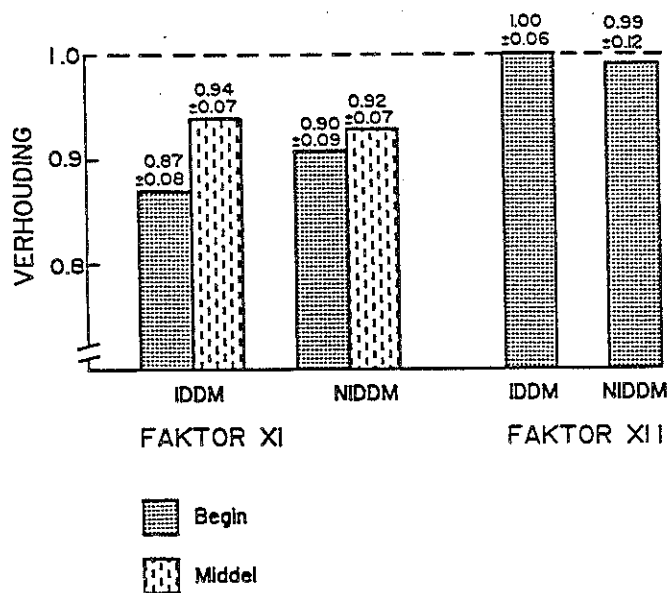
End: verhouding na 12 weke

Verhouding = 1: "normale" waarde

Verhouding < 1: verhoogde konsentrasie of aktiwiteit van die stollingsfaktor

Bykomend tot die konstante korrelasie van faktor IX met faktor VIII, het faktor IX-verhouding ook af en toe betekenisvolle korrelasies met die verhoudings van faktor V (+), II (+) plasminogeen (-) en met totale cholesterol (-) en vrye cholesterol (-) vertoon.

Die korrelasie van faktor X met II en VII is reeds genoem. Faktor X-verhouding het verder af en toe met totale cholesterol (-), HDL-C (-), albumien (-), antitrombien III (-) en bloedglukose (-) gekorreleer.



FIGUUR 6.6 GEMIDDELDE VERANDERINGE IN FAKTOR XI EN XII (VERHOUDING) VAN DIE DIABETIESE PROEFPERSONE

IDDM: insulienafhanklike proefpersone

NIDDM: nie-insulienafhanklike proefpersone

Begin: verhouding tydens basislyn

Middel: verhouding na 6 weke

Verhouding = 1: "normale" waarde

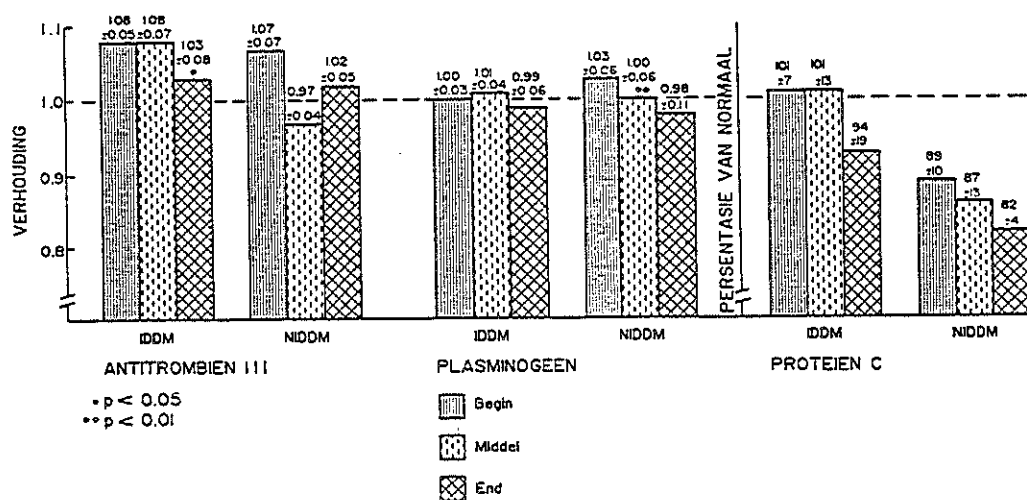
Verhouding < 1: verhoogde konsentrasie of aktiwiteit van die stollingsfaktor

Figuur 6.6 illustreer die veranderinge in faktor XI-verhouding en die basislynwaarde van faktor XII-verhouding. Faktor XI het saam met faktor VII, die hoogste aktiwiteit (konsentrasie) van stollingsfaktore II tot XII vertoon. Tydens die HVHKLVD-dieet het die faktor XI-verhouding by altwee groepe na ses weke toegeneem (die aktiwiteit het dus afgeneem) maar die veranderinge het net nie betekenisvolheid bereik nie. Faktor XII-verhouding tydens basislyn was normaal en stem ooreen met resultate wat deur Christie et al. (1984) gerapporteer is. Nie een van hierdie twee faktore het betekenisvolle korrelasies met die ander stollingsfaktore en -toetse vertoon nie.

Die gemiddelde veranderinge in die antistollingsfaktore, antitrombien III, plasminogeen en proteïen C, word in figuur 6.7 aangetoon. Tydens basislyn was al drie hierdie faktore se verhoudings "normaal", of selfs groter as "normaal" (gelyk aan of groter as een of 100%), buiten proteïen C, wat in die NIDDM-proefpersone verlaag was. Die algemene neiging was dat hierdie faktore se aktiwiteite (konsentrasies) tydens die HVHKLVD-dieet verlaag het (betekenisvol vir antitrombien III in die IDDM-proefpersone na 12 weke, en vir plasminogeen in die NIDDM-groep na ses weke).

Waar daar betekenisvolle korrelasies tussen antitrombien III- en plasminogeenverhoudings met ander stollingsfaktore en -toetse se verhoudings voorgekom het, was die korrelasies hoog (> 0.85). Hierdie korrelasies was negatief vir faktor V-, VIII- en IX-verhoudings, en positief vir faktor VII-verhouding. Proteïen C (%) het betekenisvolle negatiewe korrelasies met faktor II- en VII-verhouding vertoon.

Dit beteken dus dat die antistollingsfaktore se aktiwiteite (konsentrasies) verhoog was tydens die hiperkoaguleerbare staat van diabetes mellitus, en dat die aktiwiteite oor die algemeen afneem as die stollingsfaktore se aktiwiteite (konsentrasies) daal.



FIGUUR 6.7 GEMIDDELDE VERANDERINGE IN DIE ANTISTOLLINGSFAKTORE (VERHOUDINGS) VAN DIE DIABETIESE PROEFPERSONE

IDDM: insulienafhanklike proefpersone

NIDDM: nie-insulienafhanklike proefpersone

Begin: verhouding tydens basislyn

Middel: verhouding na 6 weke

End: verhouding na 12 weke

Verhouding = 1: "normale" waarde

Verhouding > 1: verhoogde konsentrasie of aktiwiteit van die antistollingsfaktor

'n Verhoogde antitrombin III-aktiwiteit by diabetiese kinders en IDDM- en NIDDM-volwassenes, is ook deur Corbella et al. (1979), Alder et al. (1980), Fuller et al. (1979) en Masperi et al. (1980) gerapporteer, terwyl Banerjee (1974) en Zucker et al. (1979) of 'n verlaagde aktiwiteit of geen verskil tussen diabetiese- en gesonde kontroleproefpersone kon aantoon nie. Jones & Peterson (1981b) meen dat die bogenoemde teenstrydighede moontlik ontstaan as gevolg van strukturele veranderinge in die antitrombin III-molekuul, wat dit funksioneel onderdruk maar immunologiese aktiwiteit behoue laat bly. Die onderhawige studie, wat

verhoogde funksionele aktiwiteit aangetoon het, weerspreek hierdie verklaring.

Vigano et al. (1984) het ook verhoogde proteïen C-waardes by diabetiese pasiënte aangetoon, terwyl Christe et al. (1984) verhoogde α_2 -makroglobulien en C_1 -esterase-inhibeerderaktiwiteit by diabetiese pasiënte met komplikasies gerapporteer het.

Die invloed van die jelvesel-supplement

Tabel 6.19 tot 6.22 toon die invloed wat die bykomende jelvesel-supplement (konjak-glukomannan) op die gemete parameters gehad het, deur eksperimentele groepe (jelvesel-supplement) met kontrolegroepe (plasebokapsules) te vergelyk. Betekenisvolle verskille binne groepe word ook aangetoon, en kom meer dikwels in die eksperimentele as kontrolegroepe voor.

By die IDDM-proefpersone, het die jelvesel-supplement 'n verdere betekenisvolle verlaging na 12 weke van die hoeveelheid insulien gebruik by die eksperimentele groep veroorsaak, wat nie by die kontrolegroep voorgekom het nie. Dit was ook net die IDDM-proefpersone wat die addisionele jelvesel gebruik het wat betekenisvolle verlaging in HbA_1 vertoon het (tabel 6.19). Die jelvesel het die persentasie cholesterol wat deur HDL gedra word, betekenisvol na ses weke in beide groepe en na 12 weke in die IDDM-proefpersone verhoog (tabel 6.20). Dit wil voorkom asof die jelvesel bygedra het tot die daling in totale serumproteïen by die NIDDM-proefpersone, alhoewel die betekenisvol hoër waarde van die eksperimentele groep in vergelyking met die kontrolegroep hier vir die effek verantwoordelik kon wees (tabel 6.21). Tabel 6.22 toon dat met die verdeling van die 27 proefpersone in vier groepe, betekenisvolle veranderinge in die stollingsfaktore min was, maar voordelige betekenisvolle veranderinge het meer voorgekom in die eksperimentele as kontrolegroepe. Dit het veral gegeld vir faktor IX-verhouding na 12

weke by die IDDM-groep, en faktor V, VII en IX-verhoudings van die NIDDM-groep.

Die hoeveelheid kapsules wat daagliks ingeneem moes word, was aanvaarbaar vir al die proefpersone. Geen verskille het in gerapporteerde neue-effekte tussen die eksperimentele en kontroleproefpersone voorgekom nie.

TABEL 6.19 INVLOED VAN DIE JELVESEL-SUPPLEMENT OP MEDIKASIEBEHOEFTE, LIGGAAMSGEWIG, GLUKOSEBEHEER EN BLOEDDRUK VAN DIE DIABETIESE PROEFPERSONE

Parameter	Fase	IDDM-Proefpersone				NIDDM-Proefpersone			
		Eksperimenteel		Kontrole		Eksperimenteel		Kontrole	
		Gcm	Sa	Gcm	Sa	Gcm	Sa	Gcm	Sa
Medikasie (Insulien of hoeveelheid tablette)	Begin	40.0	19.0	47.1	15.8	2.7	1.2	2.8	1.2
	Middel	34.2*	16.6	44.9*	17.8	1.3	0.6	2.0	0.9
	End	33.0*	17.1	43.1	18.6	1.0*	1.0	1.4*	1.0
Liggaams- gewig (kg)	Begin	68.2	15.7	69.9	18.1	101.1	23.7	80.8	21.9
	Middel	67.0	15.3	68.7	18.2	98.6	22.0	76.8*	21.4
	End	67.1	15.2	69.8	17.6	98.3	20.7	76.7*	21.7
LGI	Begin	22.5	3.4	25.5	5.3	33.0	8.8	27.9	3.2
	Middel	22.1	3.1	25.0	5.3	32.1	7.9	26.8	3.0
	End	22.2	3.1	25.5	5.1	32.1	7.6	26.2*	3.4
Vastende bloedglukose (mmol/l)	Begin	8.5	3.2	7.1	2.8	6.15	3.5	7.5	4.5
	Middel	9.8	2.8	7.8	3.5	7.2	2.3	8.8	4.5
	End	10.2	4.0	7.2	4.3	4.9	1.0	5.9	2.7
HbA1 (%)	Begin	10.8	1.7	9.8	1.3	7.2	1.2	9.4	3.8
	Middel	9.5*	1.1	8.9	0.9	6.9	0.8	7.8	3.1
	End	9.5*	1.3	9.0	1.5	7.0	0.9	7.9	2.3
Totale hemoglobien (mmol/l)	Begin	7.4	0.9	8.3	1.5	8.3	1.1	7.6	1.2
	Middel	8.5*	1.5	7.7	1.4	8.5	0.9	7.8	1.1
	End	7.4	1.0	7.2	1.1	8.0	0.6	8.0	0.8
Hematokrit (%)	Begin	45.0	5.9	43.3	5.4	48.3	11.2	45.8	4.9
	Middel	45.8	7.1	44.5	6.9	48.3	10.7	47.0	5.6
	End	44.6	4.3	42.0	8.4	47.0#	13.1	46.0#	3.3
Sistoliese bloeddruk (mm Hg)	Begin	147.9	27.3	136.3	29.7	153.0	19.1	142.7	24.3
	Middel	145.1	35.8	136.8	17.8	147.5	27.0	146.2	29.7
	End	142.6	32.2	148.0	25.1	151.0	25.4	160.2	37.6
Diastoliese bloeddruk (mm Hg)	Begin	92.8	21.4	94.7	31.2	88.3#	7.4	103.5#	31.2
	Middel	87.5	12.5	87.0	16.5	87.0	11.4	92.8	29.6
	End	84.2	13.5	95.3	26.4	81.3#	3.7	96.3#	24.4

* Betekenisvolle verskille binne groepe : Gepaarde t-toets ($P < 0.05$); Middel- en end- met basislynwaardes vergelyk

Betekenisvolle verskille tussen groepe : Student-t-toets ($P < 0.05$)

TABEL 6.20 INVLOED VAN DIE JELVESEL-SUPPLEMENT OP SERUMLIPIEDE VAN DIE DIABETIESE PROEFPERSONE

Parameter	Fase	IDDM-Proefpersone				NIDDM-Proefpersone			
		Eksperimenteel		Kontrole		Eksperimenteel		Kontrole	
		Gem	Sa	Gem	Sa	Gem	Sa	Gem	Sa
TC (mmol/l)	Begin	5.7	1.0	6.9	1.1	5.9	0.9	6.2	1.8
	Middel	4.0*	1.2	5.2*	1.2	4.5*	0.9	4.5*	1.7
	End	5.4	1.0	6.6	1.0	5.9	0.9	5.5	2.2
LDL-C (mmol/l)	Begin	3.5	0.8	4.8	1.3	3.7	1.3	4.0	1.3
	Middel	2.0*	0.9	2.6*	0.8	2.6*	1.0	2.9	1.7
	End	3.1	0.8	4.3	1.0	3.9	1.0	3.8	1.9
HDL-C (mmol/l)	Begin	1.3	0.4	1.2	0.2	1.2	0.6	0.9	0.3
	Middel	1.2	0.3	1.0*	0.3	1.2	0.5	0.9	0.2
	End	1.5*	0.4	1.3	0.3	1.3	0.4	1.0	0.2
%HDL-C van TC	Begin	22.7	6.0	18.4	3.6	20.6	11.7	15.2	7.7
	Middel	32.0*	9.3	21.6	8.2	27.0*	15.2	23.2	10.1
	End	28.1*	8.2	20.8	6.6	21.8	8.2	21.3	9.4
TG (mmol/l)	Begin	1.4#	0.6	2.0#	1.7	2.0	1.0	3.2	4.2
	Middel	1.2#	0.7	1.8#	1.8	1.9	0.6	1.5	0.6
	End	1.3#	0.5	2.1#	1.6	2.0	0.9	1.7	0.8
VC (mmol/l)	Begin	1.3	0.4	1.7	0.4	1.3	0.5	2.0	0.8
	Middel	1.2	0.4	1.6	0.5	1.3	0.6	1.5	0.7
	End	1.5	0.5	1.7	0.4	1.4	0.8	1.4	0.8
% VC van TC	Begin	22.9	5.6	25.2	3.7	21.2	5.7	32.8	9.8
	Middel	29.7	8.8	29.9	6.3	28.9	12.2	32.5	4.4
	End	27.5	7.1	24.9	4.2	23.4	10.7	24.1	9.4

* Betekenisvolle verskille binne groepe : Gepaarde t-toets ($P < 0.05$); Middel- en end- met basislynwaardes vergelyk

Betekenisvolle verskille tussen groepe : Student-t-toets ($P < 0.05$)

TABEL 6.21 INVLOED VAN DIE JELVESEL-SUPPLEMENT OP SERUMPROTEÏEN-, -ALBUMIEN EN -MINERALE VAN DIE DIABETIESE PROEFPERSONE

Parameter	Fase	IDDM-Proefpersone				NIDDM-Proefpersone			
		Eksperimenteel		Kontrole		Eksperimenteel		Kontrole	
		Gcm	Sa	Gcm	Sa	Gcm	Sa	Gcm	Sa
Totale proteïen (g/l)	Begin	8.0	0.9	8.3	0.9	8.8#	0.2	8.1#	0.8
	Middel	7.0*	1.0	7.0*	0.8	7.8*	0.6	7.6	0.7
	End	6.7*#	1.0	7.1*#	0.4	7.3*	0.5	7.3	0.7
Albumien (g/l)	Begin	4.2	0.4	4.2	0.4	4.3	0.2	4.3	0.3
	Middel	4.6*#	0.6	4.4#	0.2	4.2	0.8	4.9	0.8
	End	4.5	0.5	4.8*	0.4	4.8	0.5	4.9	0.9
Kalsium (mmol/l)	Begin	2.3	0.1	2.4	0.1	2.3	0.1	2.3	0.1
	Middel	2.2	0.3	2.1*	0.3	2.3	0.1	2.2	0.1
	End	2.3	0.2	2.3*	0.1	2.3	0.2	2.3	0.2
Yster (mol/l)	Begin	11.4	5.0	11.2	6.0	10.4	5.0	6.2	3.3
	Middel	11.5	4.6	12.3	5.6	194.6	12.1	13.2*	2.3
	End	17.8*#	7.9	14.2#	2.9	18.0*	6.3	10.3	2.5
Magnesium (mmol/l)	Begin	0.88	0.18	0.79	0.17	0.89	0.06	0.92	0.31
	Middel	0.99	0.30	0.78	0.21	0.99	0.09	0.90	0.18
	End	1.05	0.22	1.07*	0.35	0.95	0.09	1.01	0.28

* Betekenisvolle verskille binne groep : Gepaarde t-toets ($P < 0.05$); Middel- en end- met basislynwaardes vergelyk

Betekenisvolle verskille tussen groepe : Student-t-toets ($P < 0.05$)

TABEL 6.22 INVLOED VAN DIE JELVESEL-SUPPLEMENT OP HEMOSTATIESE PARAMETERS VAN DIE DIABETIESE PROEFPERSONE

Parameter	Fase	IDDM-Proefpersone				NIDDM-Proefpersone			
		Eksperimenteel		Kontrole		Eksperimenteel		Kontrole	
		Gem	Sa	Gem	Sa	Gem	Sa	Gem	Sa
Stoltyd (min)	Begin	3.2	0.8	2.9	0.8	2.8	0.6	3.2	0.5
	Middel	6.0*	1.7	6.0#	1.6	6.8*	1.9	5.9*	1.0
	End	5.9*	1.3	4.9	1.9	6.6*#	2.3	6.2*#	0.6
aPTT-verhouding	Begin	0.82	0.06	0.82	0.10	0.81	0.10	0.90	0.11
	Middel	0.97*	0.08	0.99*	0.10	1.02	0.27	0.98	0.12
	End	0.90	0.11	0.95*	0.14	0.83	0.14	0.96	0.10
PT-verhouding	Begin	0.91#	0.03	0.84#	0.09	0.81	0.15	0.87	0.10
	Middel	0.88	0.06	0.86	0.08	0.83	0.20	0.96	0.12
	End	0.91	0.05	0.84	0.08	0.82	0.21	0.89	0.15
TT-verhouding	Begin	0.83	0.07	0.84	0.05	0.86	0.05	0.79	0.06
	Middel	0.93*	0.10	0.98*	0.08	0.97*	0.07	0.92	0.10
	End	0.97*	0.07	0.95*	0.09	0.92	0.12	0.88*	0.06
Fibrinogeen	Begin	371.0	114.5	359.4	69.8	461.3	195.2	410.4	167.0
	Middel	340.2	80.2	330.0	71.9	381.8	88.6	344.4	56.7
	End	320.1	54.3	381.0	51.8	333.2	96.3	364.4	67.9
Faktor II-verhouding	Begin	0.97	0.07	0.94	0.06	0.92	0.04	1.00	0.05
	Middel	0.93	0.06	0.91	0.08	0.94	0.03	0.93*	0.06
	End	0.96	0.08	0.92	0.03	0.92	0.03	0.94	0.12
Faktor V-verhouding	Begin	1.09	0.19	0.96	0.07	0.93	0.05	1.10	0.07
	Middel	1.11	0.28	1.01	0.18	1.02*	0.03	0.97	0.19
	End	1.02	0.09	0.98	0.10	0.87	0.10	1.02	0.09
Faktor VII-verhouding	Begin	0.87	0.12	0.85	0.08	0.84	0.07	0.94	0.13
	Middel	0.86	0.15	0.84	0.13	0.91*	0.10	0.98	0.09
	End	0.83	0.06	0.80	0.17	0.92*	0.07	0.94	0.17
Faktor VIII-verhouding	Begin	0.93	0.07	0.89	0.13	0.92	0.08	0.91	0.10
	Middel	0.98	0.10	0.98	0.14	0.98	0.09	0.95	0.11
	End	0.95	0.09	0.94	0.08	0.90	0.06	0.94	0.02
Faktor IX-verhouding	Begin	0.93	0.06	0.93	0.12	0.96	0.04	0.95	0.10
	Middel	1.00	0.06	1.02	0.05	1.03*	0.06	0.97	0.11
	End	1.05*	0.11	0.98	0.04	0.97	0.05	0.99	0.04
Faktor X-verhouding	Begin	0.96	0.09	0.96	0.05	0.90	0.06	1.00	0.07
	Middel	0.86	0.12	0.93	0.09	0.84	0.14	0.96*	0.10
	End	0.94	0.11	0.94	0.09	0.95	0.11	0.96	0.21
Faktor XI-verhouding	Begin	0.89	0.08	0.88	0.08	0.89	0.11	0.90	0.10
	Middel	0.95	0.09	0.93	0.05	0.93	0.10	0.91	0.04

* Betekenisvolle verskille binne groepe : Gepaarde t-toets ($P < 0.05$); Middel- en end- met basislynwaardes vergelyk

Betekenisvolle verskille tussen groepe : Student-t-toets ($P < 0.05$)

BESPREKING

Nutriëntinname en aanvaarbaarheid van die dieet

Uit die resultate is dit duidelik dat dit moontlik is om diabetiese pasiënte wat reeds 'n suikrose-bepaalde, maar tog Westerse tipe eetpatroon volg, se dieetvesel- en koolhidraatinname betekenisvol te verhoog en totale vet- en dierlike proteïenname te verlaag. Die resultate het egter ook getoon dat alhoewel die proefpersone die HVHKLVD-dieet aanvaarbaar gevind het en dit vir die duur van die studie getrou gevolg het, net 19 van die 27 seker was dat hulle die dieet sal bly volg. Die onbetwisbare kliniese voordele van so 'n ingrypende verandering in eetgewoontes moet opgeweeg word teen die las van selfdisipline, moeite en opoffering wat dit van die pasiënt vereis. Vir 'n goed gemotiveerde pasiënt sal die bevrediging dat hy met 'n dieetprogram kan volhou wat na bewering vir hom "goed" is, ook bykomende sielkundige voordele inhou. Vir pasiënte wat nie met die dieet kan volhou nie, mag dieetveselsupplementering as 'n moontlike oplossing oorweeg word.

Verbeterde glukosebeheer

Die betekenisvolle verlaging van gemiddelde HbA_{1c}-waardes beteken dat bloedglukosebeheer by die diabetiese proefpersone tydens die tydperk van die HVHKLVD-dieet verbeter het. HbA_{1c} het ten spyte van 'n betekenisvolle verlaging van orale medikasie- en insulien-toediening verlaag. Dit dui daarop dat eksogene en endogene insuliensensitiwiteit verhoog het. Verhoogde insuliensensitiwiteit (verlaging van insulienweerstand) is moontlik as die aantal insulienreseptore op selmembrane vermeerder (verhoging van reseptorkonsentrasie), of as die

affiniteit van die reseptor vir insulien verhoog, of as post-reseptormeganismes meer effektief funksioneer (Flier, 1983; Kahn, 1983).

'n Kombinasie van faktore in die veranderde dieet was waarskynlik, deur verskeie moontlike meganismes, vir die verhoogde insuliensensitiwiteit en gevolglike verbeterde glukosebeheer verantwoordelik.

Die eerste moontlike faktor is die verlaging in gemiddelde energie-inname en gepaardgaande gewigsverlies van die proefpersone. Wanneer oorgewig proefpersone vir 48 tot 72 uur vas, verlaag sirkulerende insulienkonsentrasies en binding van insulien aan reseptore verhoog sonder dat reseptorkonsentrasie verander (Bar et al., 1976). Dieselfde outeurs het aangetoon dat 'n chroniese verlaging in energie-inname insulienvlakke verlaag, insulienbinding verhoog en ook reseptorkonsentrasies verhoog. Daar is verder aanduidings dat 'n negatiewe energiebalans insulienbinding aan reseptore kan verbeter, selfs al daal sirkulerende insulienvlakke nie (Garrel et al., 1984). Die verlaagde energie-inname kon dus by van die proefpersone 'n bydrae tot die verhoogde insuliensensitiwiteit en verbeterde glukosebeheer gelewer het. Dat dit nie die enigste faktor was nie, blyk uit die verlaging van HbA₁-waardes en medikasiebehoefte by proefpersone wat nie 'n verlaagde energie-inname gehad het of gewigsverlies vertoon het nie.

'n Tweede faktor wat insuliensensitiwiteit kon verhoog, is die vermeerdering in koolhidraatinname met die gelyktydige vermindering in vetinname. 'n Verhoging in koolhidraatinname verhoog insuliensensitiwiteit sonder dat die hoeveelheid reseptore of die affiniteit van die reseptor verander (Wigand, 1979). Die meganisme is dus waarskynlik 'n verbetering van post-reseptorfunksies. Dit mag moontlik deur 'n substraat-geïnduseerde verhoging van die konsentrasie en aktiwiteit van ensieme wat by koolhidraatmetabolisme betrokke is, bewerkstellig word.

'n Derde moontlike faktor is die verhoogde dieetveselinname. Riccardi et al. (1984), het die effekte van verhoogde innames van koolhidrate en dieetvesel afsonderlik in beide IDDM- en NIDDM-proefpersone ondersoek,

en aangetoon dat dieetvesel 'n onafhanklike voordelige effek op glukosebeheer uitoefen. Verdere bewyse dat dieetvesel as sodanig glukosebeheer verbeter, spruit uit gekontroleerde korttermyn- en langtermynstudies met dieetveselsupplemente by proefdiere (Vorster & De Jager, 1984) en diabetiese proefpersone (Jenkins et al., 1977). Dieetvesel beïnvloed glukosebeheer waarskynlik omdat dit maaglediging en glukose-absorpsie vertraag en die afskeiding van die gastro-intestinale hormone, pankreasensieme en pankreashormone verander (Munoz, 1984). Die gevolg is verlaagde bloedglukose- en insulienkonsentrasies op 'n hoëveseldieet. Daar is aanduidings dat die verhoogde binding van insulien aan reseptore tydens hoëveseldiëte (Hjöllund et al., 1983; Pederson et al., 1982), moontlik die gevolg van 'n vermeerdering van die aantal insulienreseptore op selmembrane mag wees (Anderson, 1979). 'n Moontlike verklaring vir hierdie verskynsel is dat wanneer sirkulerende insulienkonsentrasies daal, die afwaartseregulering wat verhoogde insulienvlakke op die insulienreseptor het (Flier, 1983; Kahn, 1983), opgehef word. 'n Verlagings van eksogene insulientoediening (aanvanklik moontlik as gevolg van 'n verlaagde energie-inname), sal deur dieselfde meganisme van opheffing van afwaartseregulering uiteindelik reseptorkonsentrasie op selmembrane verhoog.

Dit is onwaarskynlik dat 'n vermindering van die orale medikasie insuliensensitiwiteit kon verhoog, omdat sulfonielureumbehandeling juis op die langtermyn insulienbinding aan reseptore verhoog en post-reseptorfunksie verbeter (Kolterman & Olefsky, 1984).

HbA_{1c}-waardes het in beide groepe positiewe korrelasies met veral vetinname vertoon. Die gebrek aan betekenisvolle korrelasies met die faktore hierbo genoem, is waarskynlik omdat hierdie faktore gesamentlik glukosebeheer beïnvloed het.

Voordele van verminderde medikasie

Die laer medikasiebehoefte en -verbruik wat die HVHKLVDieet by die IDDM- en NIDDM-proefpersone tot gevolg gehad het, hou moontlik sekere voordele vir die proefpersone in.

Die eerste voordeel hou verband met waarskynlike verlaagde sirkulerende insulienkonsentrasies wat by sommige van die proefpersone kon voorgekom het. Hiperinsulienemie is by sommige NIDDM-pasiënte aanwesig en kan veral deur aanvanklike sulfonielureumterapie verhoog word. Die afleiding kan gemaak word dat IDDM-pasiënte wat relatiewe groot hoeveelhede eksogene insulien spuit, ook hiperinsulienemies mag wees.

Hiperinsulienemie word as 'n risikofaktor vir koronêre hartvatsiekte (KHS) beskou (Ganda, 1980; Pyorala, 1979; Stout, 1981). Moontlike meganismes is 'n direkte stimulering van arteriële gladdespierproliferasie, en 'n verandering van die metabolisme van arteriële wande deur verhoogde insulienvlakke (Sirek et al., 1981; Stout, 1981). Hiperinsulienemie mag moontlik ook deur 'n invloed op die prostaglandienmetabolisme die risiko vir KHS verhoog. Lashé (1984) het by rotte aangetoon dat verhoogde sirkulerende insulienkonsentrasies die prostasiklien (PGI_2)-vlakke verlaag. Verlaagde PGI_2 -vlakke word met aterosklerose geassosieer (Sinzinger et al., 1979). Nog 'n moontlike meganisme waardeur KHS-risiko verhoog kan word, mag die effek van insulien op HDL-C-konsentrasies wees. Die persentasie van TC wat deur HDL-C gedra word, het in die huidige studie betekenisvolle negatiewe korrelasies met die hoeveelheid insulien by die IDDM-groep gehad (tabel 6.16), wat moontlik die "beskermende" effek wat HDL-C teen KHS het (Gordon et al., 1977) mag verlaag.

Hierdie effekte van hiperinsulienemie, tesame met die abnormale lipoproteïenmetabolisme van diabetiese pasiënte (Reckless et al., 1978; Steiner, 1981), mag die verhoogde risiko vir KHS van die diabetiese pasiënt verklaar. 'n Verlagings van eksogene of endogene insulien,

behoort dus, veral as dit met 'n verbetering in bloedlipiede gepaard gaan, pasiënte se risiko vir KHS te verlaag.

Die voordele van verminderde orale medikasie hou moontlik verband met die nuwe voorgestelde meganisme van werking van die sulfonielureum-preparate waarmee sewe van die tien NIDDM-proefpersone behandel is.

Ten spyte van jare se kliniese gebruik, is daar nog onduidelikhede oor die meganisme van werking van die sulfonielureums (Natrass, 1986). Dié middels verhoog aanvanklik insulienkonsentrasies in die bloed, maar met langtermyngebruik verlaag insulienvlakke weer na waardes voor gebruik, sonder dat die hipoglukemiese effek van die middel afneem (Feldman & Lebovitz, 1971). Daar moet dus ook ander meganismes betrokke wees, en die aanduidings is dat die sulfonielureums die hoeveelheid insulienreseptore op selmembrane vermeerder (Olefsky & Reaven, 1978) en ook post-reseptorfunksie verbeter (Kolterman & Olefsky, 1984; Maloff & Lockwood, 1981).

Deur van moderne "patch-clamp"-tegnieke (Hamill et al., 1981) gebruik te maak, het Rorsman & Trube (1985) aangetoon dat glukose β -selle van die pankreas tot insuliensekresie stimuleer deurdat dit 'n ATP-afhanklike kaliumkanaal laat sluit. Die gevolglike depolarisering van die β -sel word met insuliensekresie geassosieer. Sturgess et al. (1985) het met dieselfde "patch-clamp"-tegnieke aangetoon dat tolbutamied en glibenklamied (twee sulfonielureums) kaliumbeweging deur 'n ATP-afhanklike kaliumkanaal in die β -selle verminder. Dit wil dus voorkom asof die sulfonielureums insuliensekresie mag stimuleer deurdat dit die ATP-afhanklike kaliumkanaal blokkeer. 'n Soortgelyke kaliumkanaal kom ook in hartspierselle voor, waar dit moontlik as 'n beskermingsmeganisme iskemiese hartspierselle (wanneer daar verlaagde ATP-voorsiening is), inaktiveer (Noma, 1983). Indien hierdie voorgestelde meganisme korrek is, mag dit beteken dat die sulfonielureums nadelige effekte op hartfunksie kan hê. Dit mag moontlik die beweerde verhoogde kardiovaskulêre mortaliteit wat by NIDDM-pasiënte wat met orale medikasie behandel word (University Group Diabetes Program, 1970; Report of the Committee for the Assessment of Biometric Aspects of Controlled Trials

of Hypoglycemic Agents, 1975) gedeeltelik verklaar. Die verlaagde sulfonielureum-gebruik tydens die HVHKLVDieet, mag een van die redes wees waarom hierdie proefpersone soveel beter tydens die volg van die dieet gevoel het.

Verandering in serumlipiede

Die belangrikste waarnemings in verband met die serumlipiede van die diabetiese proefpersone was:

- * Die verhoogde gemiddelde TC-waardes van die IDDM- en NIDDM-groepe.
- * Die ossilerende effek wat die HVHKLVDieet op TC- en LDL-C-waardes gehad het.
- * Die laer HDL-C-waardes van die NIDDM-groep.
- * Die volgehoue styging in HDL-C wat by beide groepe met die volg van die HVHKLVDieet voorgekom het, maar net by die IDDM-groep betekenisvol was.
- * Die gevolglike betekenisvolle verhoging van persentasie HDL-C van TC by altwee groepe.
- * Die gebrek aan 'n betekenisvolle verlagende effek van die dieet op gemiddelde TG-waardes van beide groepe.

Diabetiese pasiënte het 'n verhoogde risiko vir KHS (Garcia et al., 1974) en die verhoogde TC-waardes van hierdie pasiënte (Hayes, 1972), is waarskynlik 'n belangrike bydraende faktor. Bykomend tot alle faktore wat TC kan verhoog, en by nie-diabetiese sowel as diabetiese persone

mag voorkom, word die abnormale glukosemetabolisme, op grond van korrelasies van HbA₁ met TC en TG, as vernaamste rede vir die verhoogde TC-waardes van diabetes mellitus pasiënte aanvaar (Gabbay et al., 1979). In die onderhawige studie is betekenisvolle korrelasies van HbA₁ met TC en LDL-C net by die NIDDM-groep verkry, wat moontlik daarop kan dui dat die meganismes wat TC verhoog by IDDM- en NIDDM-pasiënte verskil. Die daaglikse insuliëndosis van die IDDM-proefpersone, het egter betekenisvolle positiewe korrelasies met TC en LDL-C en negatiewe korrelasies met % HDL-C vertoon (tabel 6.16). Hierdie verskynsel is ook deur Wardle et al. (1973) vir IDDM-pasiënte gerapporteer, en dit mag die hipotese, dat die meganismes waardeur hipercholesterolemie by die verskillende tipes diabetes mellitus ontstaan verskil, ondersteun.

Die groot afname in TC en LDL-C wat die HVHKLVD-dieet na ses weke in die IDDM- en NIDDM-proefpersone tot gevolg gehad het, kan waarskynlik aan 'n kombinasie van dieetfaktore toegeskryf word. Die eksperimentele dieet het minder vet en versadigde vetsure en meer dieetvesel bevat. 'n Substansiële gedeelte van die dieetvesel was oplosbare komponente wat deur peulgroente en hawermout voorsien is. 'n Verlaging van totale en versadigde vetsuuriname (Havel & Kane, 1982) en verhoging van inname van oplosbare dieetveselkomponente (Anderson & Chen, 1979), het beide bekende hipcholesterolemiese effekte. Dit is onduidelik waarom TC en LDL-C na 12 weke weer na basislynwaardes teruggekeer het. Die volgehoue verlaging van HbA₁- en verhoging van HDL-C-waardes, dui aan dat dit waarskynlik nie as gevolg van 'n swakker navolging van die dieet was nie.

Verskeie outeurs het in lang- en korttermynstudies (een tot 156 weke) betekenisvolle verlaging in TC, LDL-C en TG aangetoon wanneer diabetiese pasiënte met hoëvesel, lae vetdiëte of met dieetveselsupplemente behandel word. Anderson (1986) het 46 studies wat van 1978 tot 1984 gerapporteer is, opgesom. Hy het tot die gevolgtrekking gekom dat 13 van die 14 studies wat jelvormende supplemente gebruik het, betekenisvolle verlaging in TC, maar nie in TG nie, kon aantoon. TG-waardes het net betekenisvol verlaag in studies waar koringsemels

of 'n mengsel van verskillende soorte dieetveselkomponente as supplemente gebruik is. Van die 23 studies waar diabetiese pasiënte met natuurlike hoëveseldiëte behandel is, kon 15 van die 18 wat TC-waardes gerapporteer het, betekenisvolle verlagings van TC aantoon. Tien van die 16 studies wat effekte op TG gemeet het, kon betekenisvolle verlagings van hierdie serumlipied aantoon.

Die hoër gemiddelde ouderdom en LGI van die NIDDM-proefpersone (tabel 6.9), kon moontlik tot die laer HDL-C-waardes van die groep bygedra het. 'n Moontlike effek van die sulfonielureumbehandeling kan egter nie uitgesluit word nie. Calvert et al. (1978), het betekenisvolle laer HDL-C-waardes by sulfonielureumbehandelde NIDDM-pasiënte gerapporteer. Huuponen et al. (1984) het ook laer HDL-C waardes by NIDDM-pasiënte as by IDDM-pasiënte gevind, maar kon nie 'n nadelige effek van sulfonielureum op die HDL-C/TC verhouding demonstreer nie. Howard et al. (1985) het 'n groep NIDDM-pasiënte (Pima Indiane) wat vir ten minste 30 dae geen behandeling ontvang het nie, met sulfonielureum behandel. Hulle kon in die eerste vier weke van behandeling 'n verbetering van die HDL-C/LDL-C verhouding aantoon. Die beweerde verskille in die kort- en langtermynmeganisme van werking van die sulfonielureums (Feldman & Lebovitz, 1971) mag moontlik veroorsaak dat die duur van behandeling vir die teenstrydig-gerapporteerde effekte op HDL-C verantwoordelik is.

Dit is interessant dat die IDDM-groep hoër HDL-C en HbA₁-waardes as die NIDDM-groep gehad het. Hierdie twee parameters het 'n betekenisvolle positiewe korrelasie by die IDDM-groep gehad (tabel 6.17). Die % HDL-C van TC het betekenisvolle negatiewe korrelasies met HbA₁ by die NIDDM-groep vertoon. Dit mag daarop dui dat metaboliese abnormaliteite of medikasie van die twee tipes diabetes mellitus, HDL-C-konsentrasies deur verskillende meganismes beïnvloed.

Die volgehoue verhoging in HDL-C en die betekenisvolle verhoging van % HDL-C van TC by altwee groepe tydens die volg van die HVHKLVD-dieet, mag moontlik hierdie proefpersone se risiko vir KHS verlaag. Die feit dat HDL-C konstant bly verhoog het, ten spyte van skommeling in TC

en LDL-C, mag beteken dat die HVHKLVD-dieet, TC (LDL-C) en HDL-C deur verskillende meganismes beïnvloed het.

Die meganisme waardeur dieetvesel TC-waardes verlaag, is waarskynlik 'n kombinasie van effekte op fekale uitskeiding van galsoute, verhoogde omsetting van cholesterol na galsoute, verlaagde absorpsie van dieetcholesterol, vertraging en verandering van die snelheid en plek van lipiedabsorpsie in die dunderm en 'n veranderde vertering en absorpsie deur verbreking van miselle (Schneeman & Lefevre, 1986). Minder is bekend oor die meganisme waardeur HDL-C-vlakke beïnvloed word. Stalder et al. (1981) het by gesonde proefpersone aangetoon dat hoë vastende insuliënvlakke met lae HDL-C-vlakke geassosieer word. Dieselfde outeurs som die literatuur op wat bewyse lewer dat praktyke (oefening en gewigsverlies) wat tot verhoogde insuliënsensitiwiteit lei, HDL-C-vlakke verhoog. Dit is dus moontlik dat die invloed wat die verhoogde dieetveselinname in die onderhawige studie op insuliënsensitiwiteit van die proefpersone gehad het, sekondêr die verhoogde HDL-C-konsentrasies tot gevolg gehad het.

Diabetes mellitus word met abnormale TG-vlakke geassosieer (Goldberg, 1981). Daar is nog onsekerheid of TG 'n onafhanklike risikofaktor vir KHS is, maar daar is aanduidings dat die abnormale samestelling van VLDL (baie-laedigheidslipoproteïene), die hoofdraer van TG, moontlik aterogenies by diabetiese pasiënte mag wees (Banga & Sixma, 1986). Die feit dat 'n verhoogde dieetveselinname en 'n verlaging van totale energie- en vetinname nie TG-vlakke by die diabetiese proefpersone in die onderhawige studie betekenisvol kon verlaag nie, is teleurstellend. Dit mag aan die verhoogde koolhidraatinname toegeskryf word, of aan die feit dat van die proefpersone se waardes binne normale grense geval het. By sommige proefpersone met abnormale hoë waardes, het die dieet wel aansienlike verlaging veroorsaak. Maar ook hier was daar 'n variasie in respons, wat met ander werkers se resultate ooreenstem (Story et al., 1985).

Diabetes mellitus gaan nie net met verhoogde serumlipiede gepaard nie, maar ook met 'n abnormale metabolisme van die lipoproteïene, wat

oorsigtelik deur Banga & Sixma (1986) bespreek word. Die onderhawige studie se ontwerp het nie die bestudering van die lipoproteïenmetabolisme toegelaat nie, maar die verlaagde triasielgliserolverwydering uit swart diabetiese proefpersone se plasma wat deur Shires et al. (1978) aangetoon is (moontlik as gevolg van inhibering van lipoproteïenlipase-aktiwiteit) mag moontlik die konstante verhoogde TG-vlakke verklaar. Lipoproteïenlipase-aktiwiteit is van normale hoeveelhede sirkulerende insulien afhanklik (Nikkilä et al., 1977). Banga & Sixma (1986) noem dat sommige NIDDM-pasiënte met verhoogde sirkulerende insulienvlakke en normale lipoproteïenlipase aktiwiteit, steeds verhoogde TG-vlakke vertoon, wat 'n aanduiding mag wees dat die primêre abnormaliteit 'n oorproduksie van VLDL (baie-laedigheidslipoproteïen) mag wees. Die rede waarom die HVHKLVD-dieet, ten spyte van voordelige effekte op glukosebeheer en insulien sensitiwiteit, nie betekenisvolle effekte op die TG-metabolisme gehad het nie, verdien verdere ondersoek.

Verandering in serumproteïene (TP en albumien)

Die betekenisvolle verlaging in TP en styging in albumien tydens die volg van die HVHKLVD-dieet, mag 'n belangrike waarneming wees. Die afleiding kan gemaak word dat 'n daling in serumglobuliene waarskynlik plaasgevind het.

Die redes waarom die veranderinge in serumproteïene plaasgevind het, is moeilik verklaarbaar. Die betekenisvolle korrelasie tussen die persentasie-verandering in dieetveselinname en die verandering in TP, dui daarop dat die verhoogde dieetveselinname moontlik die vernaamste oorsaaklike dieetfaktor was. Dit is belangrik om daarop te let dat die hoë-normale TP waardes na normale-gemiddelde waardes gedaal het, terwyl albumienwaardes gestyg het. 'n Nadelige invloed van dieetvesel op vertering en absorpsie van dieetproteïene en voedingstatus, kan dus uitgeskakel word.

Die daling in globuliene kon moontlik as gevolg van 'n verlaging van die veelvuldige infeksies, wat as een van die komplikasies van diabetes mellitus beskou word (Kahn & Klaff, 1983), plaasgevind het. Die verhoogde voorkoms van infeksies by diabetiese pasiënte, word toegeskryf aan 'n versteurde witbloedselfunksie (Jones & Peterson 1981 b), en die abnormale vaskulêre voorsiening en neuropatie wat tot 'n onvermoë van die liggaam kan lei om infeksies te lokaliseer en te beveg (Kahn & Klaff, 1983). Daar is 'n betekenisvolle verwantskap tussen bloedglukosevlakke en die voorkoms van akute infeksies. Rayfield et al. (1982) het aangetoon dat verbeterde glukosebeheer by diabetiese pasiënte die bakterie-dodende aktiwiteit van leukosiete verhoog, met 'n gevolglike daling in die voorkoms van infeksies. Dit is dus moontlik dat die verbeterde glukose beheer as gevolg van die verhoogde dieetveselinname, tot 'n laer voorkoms van infeksies en 'n daling in die immunoglobuliene in die onderhawige studie kon lei. Dit mag ook verklaar waarom die meeste van die proefpersone soveel beter tydens die volg van die HVHKLVD-dieet gevoel het. Hierdie moontlikheid behoort eksperimenteel ondersoek te word.

'n Verlaging in TP en globuliene, mag vir diabetiese pasiënte ook ander voordele inhou. Diabetes mellitus pasiënte, veral dié met retino- of nefropatie, se bloedviskositeit is by 'n lae skuifspanning ("shear rate") betekenisvol hoër gevind as by kontrole proefpersone (Barnes et al., 1977). Serumviskositeit van hierdie pasiënte, veral dié met mikro-angiopatie, is ook hoër as dié van gesonde proefpersone of ander nie-diabetiese pasiënte (McMillan, 1974). Hierdie outeur het aangetoon dat verhoogde serumglukose en TP met serumviskositeit korreleer. Hy kon ook aantoon dat 'n verhoogde intrinsieke serumviskositeit by diabetiese pasiënte met 'n verlaagde albumien/globulien-verhouding en verhoogde akute-fase proteïene geassosieer word. (Hy definieer intrinsieke viskositeit as 'n eienskap wat onafhanklik van die konsentrasie van 'n opgeloste stof is, en met die molekulêre vorm daarvan verband hou). Barnes (1981) het ook aangetoon dat die verhoogde bloedviskositeit van diabetiese pasiënte deur verhoogde fibrinogeen- en totale globulienkonsentrasies veroorsaak word. Greaves & Preston (1984) het aangetoon dat verbeterde glukosebeheer by diabetiese pasiënte,

bloedviskositeit normaliseer. Bloedviskositeit is nie in die onderhawige studie gemeet nie, maar die afleiding kan gemaak word dat die verlaging in TP en verhoging in albumien, waarskynlik tot 'n verlaagde bloedviskositeit gelei het. Proefpersone wat gereeld bloedglukosekonsentrasies tuis gemeet het, het gerapporteer dat bloedvloei in hulle vingers baie verbeter het nadat hulle die HVHKLVD-dieet begin volg het. Dit kon deur 'n verlaagde bloedviskositeit veroorsaak word.

'n Ander moontlike voordeel van die veranderinge in serumproteïene, hou verband met die betekenisvolle verhoging van albumienvlakke. Mikhailides et al. (1985), het met in vitro-eksperimente aangetoon dat geïsoleerde menslike fibrinogeen bloedplaatjies van gesonde vrywilligers laat aggregeer, en dat die byvoeging van albumien die effek omkeer. Dit sal interessant wees om in vivo die invloed van albumienkonsentrasies op fibrinogeen se stimulerings van plaatjie-aggregasie te ondersoek. Teoreties bestaan daar dus 'n moontlikheid dat verhoogde serumalbumien 'n trombotiese neiging langs die bogenoemde meganisme mag verminder.

Verandering in serumminerale

Die verhoogde dieetveselinname het nie die diabetiese proefpersone se serumvlakke van kalsium, yster of magnesium nadelig beïnvloed nie. Vaaler et al. (1985) kon in oorkruisstudies ook nie 'n nadelige invloed van 'n verhoging van òf koringsemels- òf guargominname (beide in die vorm van brood) op serum- en urienvlakke van verskeie minerale by IDDM-pasiënte vind nie.

Omdat dieetvesel die vermoë het om sommige minerale in die spysverteringskanaal te bind (Reinhold et al., 1981), en hoëveseldiëte se fitiensuurinhoud gewoonlik verhoog is (Oberleas, 1983), is daar besorgdheid oor die bio-beskikbaarheid van minerale in hoëveseldiëte

(Harland & Morris, 1985). Negatiewe mineraalbalanse kan op hoëveseldiëte voorkom (Van Dokkum et al., 1982). Daar is egter aanduidings dat die mineraalstatus van vegetariërs en vegans (streng vegetariërs) wat aansienlik meer dieetvesel as nie-vegetariërs inneem, nie nadelig deur die verhoogde veselinname beïnvloed word nie (Kelsay, 1986). Epidemiologiese studies in ander bevolkingsgroepe wat hoëveseldiëte volg, bevestig hierdie waarneming (Walker, 1985). Dit wil dus voorkom asof die liggaam by 'n beweerde verlaagde bio-beskikbaarheid van minerale kan aanpas om sodoende mineraalstatus te handhaaf (Kelsay, 1986).

In die onderhawige studie is net serumvlakke van kalsium, yster en magnesium bepaal. Die betekenisvolle daling van kalsiumvlakke by die IDDM-groep na ses weke en die betekenisvolle styging tussen ses en 12 weke, is moontlik 'n aanduiding van die beweerde aanpassingsmeganisme. Die styging in serumyster- en -magnesiumvlakke het waarskynlik as gevolg van 'n hoër inname van hierdie minerale voorgekom. Dit wil dus voorkom asof ysterabsorpsie nie deur die HVHKLVDiëet benadeel is nie.

Verandering in hemostatiese parameters

Met die interpretering van die veranderinge in die stollingsfaktore, moet daar in gedagte gehou word dat met die uitsondering van fibrinogeen, waarvan die konsentrasie gemeet is, en proteïen C, waarvan die immunologiese aktiwiteit gemeet is, die koagulantaktiwiteit van die ander faktore gemeet is. Teoreties mag 'n veranderde koagulantwaarde beteken dat òf die aktiwiteit, òf die konsentrasie van die faktor in plasma verander het. Verskeie faktore mag die aktiwiteit van 'n stollingsfaktor tydens 'n in vitro-stollingstoets, of in vivo-stolproses beïnvloed, soos die molekulêre struktuur (byvoorbeeld of die vitamien K-afhanklike faktore se glutamielresidu's na gamma-karboksieglutamielresidu's verander is) , of die teenwoordigheid van ko-faktore wat vir die spesifieke faktor

se deelname aan die stolproses benodig word. Dit is dus moontlik dat 'n verandering in die dieet deur 'n akute effek die aktiwiteit van 'n faktor in plasma, of deur 'n meer langtermyn effek die sintese en sekresie van 'n faktor, mag beïnvloed.

Dit moet ook in gedagte gehou word dat "normale" of referensiegrense van stollingsfaktore nie goed gedefinieer is nie. Die meeste navorsing oor stollingsfaktore en kliniese metings daarvan, is en word gedoen om bloedingstoestande te karakteriseer. Meade et al (1977) het aangetoon dat daar 'n groot variasie in waardes by 'n populasie van 1403 mans en 601 vroue voorgekom het.

Dit is moontlik dat 'n klein verandering in 'n paar faktore se aktiwiteit (konsentrasie), as gevolg van die vergrotingseffek in die stollingskaskade, kan resulteer in groot veranderinge in die stolyd van bloed. Trombusvorming word deur plaatjiefunksie, stollingsfaktore en stollingsinhibeerders se aktiwiteit, asook fibrinolitiese aktiwiteit beïnvloed. Dit is dus moeilik om op grond van die aktiwiteit (konsentrasie) van die stollingsfaktore, te besluit in hoe 'n mate 'n hiperkoaguleerbare staat in proefpersone voorkom.

'n Belangrike waarneming van hierdie projek is dat die stolyd van bloed van al die proefpersone tydens die volg van die HVHKLVD-dieet, verleng het. Met die stoltoets word bloed aan 'n glasoppervlak blootgestel, wat die intrinsieke weg van stolling aktiveer. Die toets is dus onafhanklik van faktor VII en XIII se aktiwiteit (Martin, D.W., 1985), maar word deur al die ander faktore se aktiwiteit beïnvloed, wat 'n aanduiding gee dat die dieet verskeie faktore kon beïnvloed.

In vergelyking met 'n "normale" verhouding van een, was die gemiddelde protrombientyd (PT)-verhouding van beide groepe laag, en is nie betekenisvol deur die dieet beïnvloed nie. PT gee 'n aanduiding van die aktiwiteite van faktor II, V, VII en X, asook fibrinogeen (West, 1985). Omdat net 'n klein gedeelte van die fibrinogeen in plasma benodig word om 'n waarneembare klont te vorm (Martin, D.W., 1985) is die toets moontlik onafhanklik van die waargenome veranderinge in

fibrinogeenkonsentrasie. Faktor X se verhouding was kleiner as een by altwee diabetiese groepe, en is nie betekenisvol deur die dieet beïnvloed nie. By die IDDM-proefpersone het faktor II se verhouding betekenisvol afgeneem, en faktor V-verhouding gestyg. By die NIDDM-proefpersone het faktor II-verhouding nie betekenisvol verander nie, terwyl faktor V-verhouding betekenisvol gedaal het. By hierdie groep het faktor VII-verhouding egter betekenisvol gestyg. Dit wil dus voorkom asof veranderinge in hierdie drie faktore in teenoorgestelde rigtings was, wat die gebrek aan verandering in PT mag verklaar.

Die geaktiveerde parsiële tromboplastientyd (aPTT), wat 'n aanduiding van die aktiwiteite van faktor II, V, VIII, IX, XI en XII, asook hoë-molekulêre-gewig-kininogeen (HMGK) en prekallikreïen (Pk) gee (West, 1985), se verhouding het betekenisvol by altwee groepe proefpersone verhoog. Dit beteken dat faktor IX, XI en XII, asook HMGK en Pk se aktiwiteite kon afgeneem het. Faktor IX-verhoudings het dan ook gestyg (betekenisvol by die IDDM-groep), en daar was aanduidings dat faktor XI-verhouding ook verhoog het, alhoewel hierdie verandering nie betekenisvol was nie. Faktor XII-verhouding was normaal en kon ongelukkig net tydens basislyn gemeet word. Hierdie veranderinge kan die verbetering in aPTT verklaar, maar sluit nie die moontlikheid uit dat HMGK en Pk, wat nie gemeet is nie, ook gunstig deur die dieet beïnvloed is nie.

Die betekenisvolle verlenging van trombientyd (TT) wat by albei groepe na ses en 12 weke voorgekom het, ondersteun die waargenome verlaging in fibrinogeenvlakke. Daar is aanduidings in die literatuur dat fibrinogeenkonsentrasies by veral dié pasiënte wat reeds komplikasies het, verhoog is, en dat behandeling en beter kontrole fibrinogeen laat daal (Borsey et al., 1984; Fuller et al., 1979). In die onderhawige studie was daar nie 'n betekenisvolle verwantskap tussen HbA₁ en fibrinogeen nie, en dit is nie moontlik om te besluit of fibrinogeenvlakke gedaal het omdat glukosebeheer by hierdie proefpersone verbeter het nie. Die veranderinge in fibrinogeenvlakke het nie dieselfde patroon as die veranderinge van die serumlipiede gevolg nie, en dit is dus onwaarskynlik dat fibrinogeen gedaal het omdat serumlipiede verbeter het. Die vrye

vetsure (VVS) van serum of plasma is egter nie gemeet nie, en die moontlikheid van 'n verwantskap tussen fibrinogeen en VVS kan nie uitgesluit word nie. Pickart & Thaler (1980) noem dat fibrinogeen en VVS verhoog tydens askorbiensuurtekort, en askorbiensuurinname het in hierdie studie 'n negatiewe (maar swak) korrelasie met fibrinogeen getoon. Die positiewe korrelasie tussen suikrose-inname en fibrinogeen is moeilik om te interpreteer. Die hipotese van die onderhawige studie is dat verwestering van die dieet, byvoorbeeld 'n verhoogde inname van verfynde koolhidrate soos suikrose, fibrinogeenvlakke sal verhoog. Die suikrose-inname van hierdie proefpersone was egter laag. Die korrelasie kan toevallig wees, of dit mag beteken dat selfs 'n lae suikrose-inname glukosebeheer van diabetiese pasiënte en gevolglik fibrinogeenvlakke benadeel.

Die positiewe korrelasie tussen verandering in dieetveselinname en verandering in fibrinogeenvlakke, ondersteun die hipotese dat verhoogde dieetveselinname fibrinogeenvlakke laat daal. Die moontlike meganismes waardeur hierdie effek mag geskied, is reeds in hoofstuk 2.5 bespreek. Die waargenome verbetering in glukosebeheer met 'n verlaagde medikasiegebruik, dui op 'n verhoogde insuliensensitiwiteit by die proefpersone, wat die voorgestelde meganisme van 'n insulien-effek op fibrinogeensintese ondersteun. Dit sluit egter nie ander moontlike meganismes uit nie. Fibrinogeen is 'n akute-fase proteïen (Koj, 1974) wat tydens infeksies verhoog. Dit is reeds in die bespreking van die resultate oor die veranderinge in serumproteïene genoem dat die proefpersone moontlik minder klein veelvuldige infeksies tydens die eksperimentele periode kon ondervind het, wat ook tot 'n verlaging in fibrinogeenvlakke kon bydra.

Die waargenome dalings van antitrombin III, plasminogeen en proteïen C, laat die vermoede ontstaan dat hierdie stollingsinhibeerders aanvanklik as 'n beskermingsmeganisme verhoog was, en met 'n verbetering van die moontlike hiperkoaguleerbare staat, na normale vlakke teruggekeer het. Die uitsondering was proteïen C se waardes by die NIDDM-groep, wat tydens basislyn laag was en verder gedaal het. Die immunologiese

aktiwiteit van proteïen C is gemeet, en dit is moontlik dat die anti-koagulantaktiwiteit daarvan verskil het.

Die moontlikheid dat dieetvesel vitamien K-absorpsie of beskikbaarheid kon beïnvloed, en sodoende die aktiwiteit van die vitamien K-afhanklike stollingsfaktore kon verlaag, verdien aandag. Drie vitamien K-afhanklike faktore, faktor VII, IX en proteïen C, het wel met die verhoogde dieetveselinname 'n verlaagde aktiwiteit vertoon, maar 'n ander een, faktor X, het nie betekenisvol verander nie, terwyl faktor II se aktiwiteit selfs verhoog het. Dit is dus onwaarskynlik dat, indien vitamien K-beskikbaarheid wel 'n rol speel, dit die enigste meganisme betrokke is.

Die prospektiewe epidemiologiese studie van Meade et al. (1986) het aangetoon dat verhoogde fibrinogeen en faktor VII-koagulantaktiwiteit, risikofaktore vir KHS is. Die waargenome verlaging van fibrinogeenvlakke in hierdie studie is verblydend en mag die proefpersone se risiko verlaag. As gevolg van fibrinogeen se invloed op bloedviskositeit (Turitto, 1982), behoort verlaging in fibrinogeen ook bloedviskositeit te verlaag, wat veral die mikrosirkulasie van proefpersone sal bevoordeel. Dit is egter opvallend dat faktor VII-aktiwiteit net by die NIDDM-proefpersone verlaag het, en toe nog nie "normale" waardes bereik het nie. Faktor VII-aktiwiteit was by die IDDM-proefpersone, die hoogste van die gemete faktore, wat moontlik die KHS-risiko van hierdie pasiënte gedeeltelik kan verklaar. Dit is teleurstellend dat die HVHKLVD-dieet nie faktor VII-aktiwiteit kon verlaag nie. Miller et al. (1986a) het aangetoon dat 'n verhoogde vetinname faktor VII-aktiwiteit verhoog. In die onderhawige studie het die diabetiese proefpersone se vetinname van 37 na 28% van totale energie gedaal, wat moontlik nie laag genoeg was nie. Laevetdiëte is moeilik aanvaarbaar vir die meeste Westerlinge. Dit sal die moeite werd wees om die invloed van 'n veranderde samestelling van dieetvet, byvoorbeeld 'n verhoogde inname van eikosapentanoïese suur, een van die langketting-poli-onversadigde vetsure, op faktor VII-aktiwiteit te ondersoek.

Voordele van bykomende suplementering met jelvesel

Dit is interessant dat die klein hoeveelheid bykomende jelvesel in 'n reeds hoëveseldieet, demonstreerbare voordelige effekte gehad het. Konjak-glukomannan is 'n jelvesel met 'n besondere hoë viskositeit (Vorster et al., 1985), wat mag verklaar waarom 'n klein hoeveelheid effektief was. Die waargenome betekenisvolle verlaging in HbA_1 , ondersteun die voorgestelde meganisme van werking van jelveselkomponente, naamlik dat dit as gevolg van jelvorming in die dunderm, glukoseabsorpsie vertraag, wat gaan veroorsaak dat postprandiale bloedglukosevlakke nie so hoog styg nie (Jenkins et al., 1986). Gereelde laer bloedglukosekonsentrasies sal die glukosileringsreaksie van hemoglobien verlaag, met die gevolg dat HbA_1 -waardes sal daal.

Om aan dubbelblinde, plasebogekontroleerde vereistes te voldoen, is die jelveselsupplement deur die eksperimentele groep in kapsulevorm ingeneem, sodat identiese plasebokapsules deur die kontroleproefpersone ingeneem kon word. Dit het die hoeveelheid supplement beperk, omdat 'n groot aantal kapsules vir die meeste persone onaanvaarbaar is. 'n Ander doseervorm, wat 'n groter dosis moontlik maak, mag groter voordelige effekte hê.

Die jelvesel in die HVHKLVDieet word tot 'n groot mate deur die gedroogde peulgroente, veral droëbone voorsien. Dit was juis die bone wat die dieet vir sommige van die proefpersone onaanvaarbaar gemaak het. Suplementering van hierdie persone se dieet met 'n jelveselkonsentraat mag die probleem omseil. Dit moet egter beklemtoon word dat baie van die voordelige effekte wat tydens die volg van die HVHKLVDieet waargeneem is, waarskynlik ook aan die invloed van onoplosbare dieetveselkomponente wat in volgrane, groente en vrugte voorkom, en aan die verlaagde vetinname en moontlik ook verlaagde dierlike proteïeniname, toegeskryf kan word. Daarom moet jelveselsuplementering waarskynlik altyd teen die agtergrond van bogenoemde dieetveranderinge aanbeveel word. Dit is onwaarskynlik dat 'n aanvaarbare dosis jelveselkonsentraat enige newe-effekte sal hê. Daar

is egter nog geen langtermynstudies met mense gedoen nie. Studies met proefdiere (Chen et al., 1981; Vohra et al, 1979), het aangetoon dat groot hoeveelhede jelvesel (meer as wat vir hipocholesterolemiese effekte benodig word) die groeisnelheid van groeiende proefdiere verlaag. Hierdie invloed van jelvesel behoort verder ondersoek te word.

GEVOLGTREKKING

In hierdie studie is die hipotese, dat dieet die konsentrasie en aktiwiteit van sommige stollingsfaktore kan beïnvloed, bevestig. 'n Verbeterde metabolisme beheer by diabetiese proefpersone wat 'n HVHKLVD-dieet gevolg het, is met 'n verbetering van die abnormale hemostase van die proefpersone geassosieer. Die meganismes waardeur hierdie effekte tot stand gekom het, is nie heeltemal duidelik nie, maar die resultate het getoon dat 'n verhoogde dieetveselinname, insuliensensitiwiteit van die proefpersone verhoog het, wat moontlik sommige van die veranderinge kon beïnvloed. Die vermindering en verskuiwing van ongeveer 10% van die totale energie van die dieet vanaf vette (hoofsaaklik versadigde vetsure) na komplekse koolhidrate, het waarskynlik ook tot die voordelige effekte van die dieet bygedra. Die resultate het getoon dat bykomende suplementering van diabetiese diëte met 'n jelveselkonsentraat, sinvol is.

Die verbetering van die hemostatiese parameters binne 'n relatiewe kort periode, mag beteken dat die abnormale hemostase van diabetes mellitus pasiënte nie die gevolg van vaskulêre letsels is nie. Dit mag een van die oorsaaklike faktore van die vaskulêre komplikasies wees, en dit is bemoedigend dat dit moontlik 'n beheerbare risikofaktor mag wees. Die verandering in fibrinogeenvlakke by dié proefpersone met verhoogde basislynwaardes, die veranderinge in totale serumproteïen en -albumien, die verlaging in HbA_{1c} en die verhogings in HDL-cholesterolwaardes, mag almal tot 'n verlaagde risiko van hierdie proefpersone vir die

ontwikkeling van mikro- en makrovaskulêre komplikasies van diabetes mellitus bydra.

HOOFSTUK 7

DIE INVLOED VAN DIEETVESEL OP VITAMIEN B₆-STATUS

OPSOMMING

Piridoksaal-5'-fosfaat (PLP)- en piridoksaal (PL)-vlakke van plasma of serum is met 'n sensitiewe hoë-druk-vloeistofchromatografiesemetode in drie studies bepaal: (i) by gesonde blanke proefpersone wat dieetveselsupplemente ingeneem het; (ii) by blanke diabetes mellitusproefpersone wat 'n hoëveseldieet gevolg het; (iii) by 'n groep kleurlinge wat 'n verlaagde dieetveselinname en verhoogde risiko vir koronêre hartvatsiekte vertoon het.

Die resultate het getoon dat daar nie 'n betekenisvolle korrelasie tussen PLP of PL en gebruiklike vitamien B₆ -inname was nie. Gemiddelde PLP-vlakke was egter die laagste in die kleurlinge, wat slegs 60% van die aanbevole hoeveelheid vitamien B₆ ingeneem het. Beide groepe diabetiese proefpersone (IDDM en NIDDM) het laer as "normale" PLP-vlakke, ten spyte van voldoende inname, gehad. 'n Verhoging in dieetveselinname het nie vitamien B₆ -inname, PLP- of PL-vlakke betekenisvol verander nie, alhoewel die verhouding tussen PLP en PL in die IDDM-subgroep betekenisvol verlaag het. PL-vlakke het min tussen die verskillende groepe verskil, ten spyte van betekenisvolle verskille in PLP-vlakke en B₆ -inname. PLP- en PL-vlakke het betekenisvolle negatiewe korrelasies met sommige van die risikofaktore vir koronêre hartvatsiekte by sommige van die groepe vertoon (fibrinogeen en faktor VII-verhouding). Dit het verder 'n betekenisvolle positiewe korrelasie met HDL-cholesterol, wat as 'n beskermende faktor teen koronêre

hartvatsiekte beskou word, in sommige groepe gehad. Verhoogde PLP- en PL-vlakke is in diabetiese proefpersone wat vitamien B₆-supplemente gebruik het, waargeneem. Die moontlikheid dat suplementering van B₆ in hierdie pasiënte die risiko vir koronêre hartvatsiekte mag verlaag, behoort verder ondersoek te word.

INLEIDING

Vitamien B₆ is die generiese naam vir ten minste ses verskillende verbindings. Piridoksien en twee verwante substansie, piridoksaal en piridoksamien, kan deur moderne analitiese metodes gemeet word (Brubacher, 1986). Piridoksien kom wydverspreid, hoofsaaklik in plantaardige voedsel voor, terwyl piridoksaal en piridoksamien hoofsaaklik in voedsel van dierlike oorsprong voorkom. Piridoksien en die verwante substansie word na absorpsie uit die spysverteringskanaal in liggaamselle na die fisiologies-aktiewe vorm, piridoksaal-5'-fosfaat (PLP) verander. PLP is 'n ko-ensiem vir meer as 60 verskillende ensieme, wat reaksies in veral die aminosuurmetsbolisme, maar ook koolhidraat-, lipied- en nukleïensuurmetsbolisme kataliseer (Davidson et al., 1979). PLP wat in plasma voorkom, is met 'n Schiff-basis aan die terminale-aminoresidu's van albumien geheg (Dempsey & Christensen, 1962). Alhoewel daar nog onsekerheid bestaan oor in hoe 'n mate plasma-PLP en -PL vitamien B₆-status reflekteer (Barnard, 1987; Ubbink, 1987) word dit huidige nog algemeen gebruik om 'n aanduiding van vitamien B₆-status te verkry.

'n Normale gebalanseerde dieet vir volwassenes verskaf daaglik 1.5 tot 2 mg vitamien B₆ (Davidson et al., 1979). Die daaglikse aanbevole hoeveelhede vir volwassenes is 2 mg (Food and Nutrition Board, 1980). Dit wil voorkom asof vitamien B₆-behoefte tydens hoë proteïendiëte verhoog is (Harper et al., 1977).

Die waarneming dat 'n piridoksiengebrekkige dieet ateroskleroeseletsels wat met dié van die mens ooreenstem by primate veroorsaak (Rinehart &

Greenberg, 1956), het die vraag laat ontstaan of 'n langtermyn-suboptimale vitamien B₆-inname 'n risikofaktor vir koronêre hartvatsiekte is. Ander studies het soms hierdie waarneming bevestig (Mushett & Emerson, 1956), en soms weerspreek (Krishnaswamy & Rao, 1977). Dit blyk dat daar moontlik 'n spesieverskil ten opsigte van die reaksie op 'n piridoksiengebrek mag wees, en dat die graad van die gebrek ook belangrik is (Willet, 1985).

Daar is verskeie hipoteses wat vitamien B₆ se beweerde rol in aterosklerose probeer verklaar, waarvan die mees aanvaarbare die homosisteïenhipotese is (Willet, 1985). Homosisteïen, 2-amino-4-merkaptobutanoïese suur, 'n tussenproduk in metionienmetabolisme, beskadig arteriële intimaweefsel (Harker et al., 1976) wat die beginletsel vir die ontwikkeling van aterosklerose mag wees. Die vitamien B₆-afhanklike ensiem, sistationiensintetase, is betrokke by die kondensasie van serien en homosisteïen na sistationien. 'n Verlaagde aktiwiteit van die ensiem (wat volgens die hipotese deur 'n gebrekkige inname van vitamien B₆ veroorsaak kan word), mag 'n opeenhoping van homosisteïen veroorsaak wat later na homosistien omgeskakel word (Harper et al., 1977; Willet, 1985). 'n Genetiese gebrek aan die ensiem resulteer in homosistienurie en pasiënte is verstandelik vertraag en sterf gewoonlik op 'n vroeë leeftyd aan aterosklerose of trombo-embolisme (Harper et al., 1977). Volgens die homosisteïenhipotese, sal 'n verlaagde vitamien B₆-inname, of 'n verhoogde metionieninname, of ander moontlike faktore wat aanleiding kan gee tot verhoogde sirkulerende homosisteïenkonsentrasies, die ontwikkeling van aterosklerose bevoordeel (Willet, 1985).

Daar is min bekend oor die vitamien B₆-status van verskillende bevolkingsgroepe en faktore wat plasma PLP- en PL-vlakke beïnvloed. Daar is aanduidings dat ouderdom en die rookgewoonte (twee risikofaktore vir koronêre hartvatsiekte), PLP-vlakke, maar nie PL-vlakke nie, nadelig beïnvloed (Serfontein et al., 1986). Pasiënte met miokardiale infarksie het ook laer PLP-vlakke as gesonde kontrole proefpersone (Serfontein et al., 1985) alhoewel Vermaak et al. (1986) meen dat PLP-vlakke as gevolg van die infark daal. Hierdie outeurs kon ook nie laer PLP-vlakke by swartes met 'n lae voorkoms van koronêre hartvatsiekte as by blankes

met 'n hoë voorkoms van hierdie siekte aantoon nie. Diabetes mellitus pasiënte het ook moontlik 'n laer vitamien B₆-status (Davis et al., 1977). In 'n studie op rotte het die jelvormende dieetveselkomponent pektien, nie die biobeskikbaarheid van vitamien B₆ benadeel nie (Nguyen et al., 1981). Inteendeel, hierdie studie het aanduidings gegee dat pektien moontlik die produksie van vitamien B₆ deur mikro-organismes in die spysverteringskanaal van die rot kan stimuleer.

In hierdie projek is die invloed van 'n verhoogde dieetveselinname op plasma PLP- en PL-vlakke in die studies met gesonde blanke proefpersone en diabetiese proefpersone bepaal. Serumvlakke is ook in die groep kleurlinge wat 'n verhoogde risiko vir koronêre hartvatsiekte vertoon het, bepaal. Dit het geblyk dat 'n verhoogde dieetveselinname nie PLP- en PL-vlakke betekenisvol beïnvloed het nie, en dat sommige van die risikofaktore vir koronêre hartvatsiekte wel met verlaagde PLP-vlakke geassosieer was.

METODES

Plasma PLP- en PL-vlakke is in twee studies waar blanke proefpersone se dieetveselinname verhoog is, tydens basislyn, middel en end van die eksperimentele fases bepaal. In die kleurlingstudie (hoofstuk 5) is bloed slegs eenmalig getrek en die bepaling is op serum gedoen. Plasma- en serummonsters is tussen -20 en -30°C in ondeursigtige plastiese houers bewaar. Bepalings is deur dr. J. B. Ubbink van die Departement Chemiese Patologie, Universiteit van Pretoria, met 'n nuwe, sensitiewe hoëdruk-vloeistofchromatografiemethode wat in hoofstuk 3 beskryf is, bepaal.

In 'n studie met gesonde blankes (Vorster et al., 1987b) is die dieet konstant gehou en twee van drie groepe proefpersone het twee verskillende dieetveselsupplemente (Roya-Fibre® of mieliesemeltabelle) vir 'n periode van vier weke ingeneem. Hierdie proefpersone se

dieetveselinname is gemiddeld met 30 tot 70% verhoog. 'n Kontrolegroep se dieetveselinname is nie verander nie. In die diabetestudie (hoofstuk 6) is die totale dieetveselinname van alle proefpersone vir 'n tydperk van 12 weke met gemiddeld 50% verhoog deurdat meer onverfynde plantprodukte asook 'n jelveselsupplement in die dieet ingesluit is. Hierdie proefpersone het tydens die eksperimentele fase onder andere ook betekenisvol minder dierlike proteïene en totale vet ingeneem.

Die gebruiklike vitamien B₆-inname van al die proefpersone is met die frekwensievraelys (hoofstuk 3) bepaal, en gemiddelde waardes vir die onderskeie groepe word saam met PLP- en PL-vlakke in tabel 7.1 gegee. Waardes van proefpersone wat vitamien-supplemente gebruik het, word afsonderlik in tabel 7.2 gerapporteer. In die diabeteprojek was volledige PLP- en PL-waardes oor al drie fases slegs vir 14 IDDM- en vyf NIDDM-proefpersone beskikbaar.

Betekenisvolle verskille binne en tussen groepe is met 'n eenrigting variansie-analise (SAS® User's Guide, 1985) en geskikte t-toetse (Snedecor en Cochran, 1967) gedoen. (Slegs die basislynwaardes tussen groepe van verskillende studies is vergelyk.) Korrelasies tussen vitamien B₆-inname, PLP- en PL-vlakke en ander gemete parameters is vir elke studie bereken.

RESULTATE

Vitamien B₆-inname

Tabel 7.1 toon dat die gebruiklike gemiddelde vitamien B₆-inname van die blankes (gesonde en diabetiese proefpersone) betekenisvol hoër was as dié van die kleurlinge ($P < 0.05$). Dit kan moontlik aan die kleiner verskeidenheid van die kleurlingdieet wat tydens opnames opgemerk is,

TABEL 7.1 GEMIDDELDE VITAMIE B6-INNAME EN PLASMA- OF SERUMPIRIDOKSAALFOSFAAT- EN -PIRIDOKSAALVLAKKE VAN VERSKILLENDE EKSPERIMENTELE GROEPE (PROEFPERSONE WAT VITAMIENSUPPLEMENTE GEBRUIK HET IS UITGESLUIT)

Studie	Groep	Aantal proefpersone	Fase	Gebruikte vitamine B6-inname (mg)		Piridoksaal-fosfaat (PLP) (ng/ml)		Piridoksaal (PL) (ng/ml)		Verhouding PLP/PL	
				Gem	St	Gem	St	Gem	St	Gem	St
Gesonde Blanke studente (plasma)	Hele groep	22	Basislyn	2.5 ¹	1.2	13.4 ^{3,4,5}	3.8	2.8	1.2	4.8	1.2
	Kontrolle	7	Basislyn	2.5	1.3	14.9	4.9	3.3	1.6	4.9	1.5
	Ouderdom		Middel (2 weke)			18.5	4.8	5.1	2.0	3.8	0.6
	21.5 ± 1.7		End (4 weke)			14.4	6.1	3.2	1.4	4.3	0.3
	Royl Fibre	8	Basislyn	2.5	1.5	12.0	2.7	2.4	0.8	5.3	2.0
	Ouderdom		Middel (2 weke)			11.7	3.0	2.6	0.7	4.6	1.0
	20.6 ± 0.7		End (4 weke)			11.2	3.8	2.7	0.9	4.2	0.7
	Mieliesemelttablet	7	Basislyn	2.5	0.9	13.6	3.2	2.8	1.0	5.2	0.7
	Ouderdom		Middel (2 weke)			12.6	2.4	2.8	1.3	4.9	1.3
	21.0 ± 1.6		End (4 weke)			12.0	2.0	2.9	0.8	4.3	0.9
Diabetes Mellitus proefpersone (plasma)	IDDM	10	Basislyn	2.1 ²	1.0	8.7 ^{5,6}	2.9	2.1	0.7	4.3 ^c	1.1
	Ouderdom (jaar)		Middel (6 weke)	1.9	1.0	7.8	3.4	2.2	0.6	3.4	0.7
	45.0 ± 17.6		End (12 weke)	1.9	1.0	7.4	3.4	2.1	0.7	3.2 ^c	0.9
	NIDDM	4	Basislyn	2.5	1.4	6.9 ⁺	3.3	2.1	0.7	3.3	0.7
	Ouderdom		Middel	1.9	0.4	6.1	2.9	1.9	0.6	3.4	1.2
	57.3 ± 7.9		End	1.9	0.4	6.3	3.9	1.7	0.9	2.7	1.1
Kleurlinge (serum)	Hele groep	30	Basislyn	1.2 ^{1,2}	0.4	3.8 ^{5,6}	1.2	2.6	0.6	1.4	0.3
	Mans	16	Basislyn	1.2	0.4	3.8	1.2	2.6	0.6	1.4	0.3
	Dames	14	Basislyn	1.3	0.4	4.1	1.5	2.7	0.7	1.4	0.4
	Eieaters	11	Basislyn	1.3	0.4	4.7a	1.4	3.1b	0.6	1.6	0.4
	Kontrolle	11	Basislyn	1.2	0.4	3.4a	0.9	2.4b	0.4	1.4	0.2
	Ouderdom										

1,2,3,4,5,6 : Dui betekenisvolle verskille ($P < 0.05$ - $P < 0.001$) tussen groepe van verskillende studies aan wat dieselfde nommers het

a,b,c : Dui betekenisvolle verskille ($P < 0.05$ - $P < 0.025$) binne groepe van dieselfde studie wat ooreenstemmende simbole het aan

TABEL 7.2 PLASMA-PLP- EN -PL-VLAKKE VAN PROEFPERSONE WAT VITAMIEAANVULLINGS GEBRUIK HET

Groep	PLP		PL		PLP/PL	
	Gem	St	Gem	St	Gem	St
Gesonde Blanke studente (n = 5)	36.9	6.5	9.6	3.6	4.3	1.3
IDDM (n = 4)	58.9	22.9	25.4	10.8	2.9	1.5
NIDDM (n = 1)	22.4		7.5		3.0	

toegeskryf word, aangesien vitamien B₆ wydverspreid in voedsel voorkom (Davidson et al., 1979). Beide blanke groepe het die aanbevole daaglikse hoeveelheid van 2 mg (Food and Nutrition Board, 1980) ingeneem, terwyl die kleurlinge slegs ongeveer 60% daarvan ingeneem het. Tydens die volg van die hoëveseldieet, het die diabetiese proefpersone effens, maar nie betekenisvol nie, minder vitamien B₆ ingeneem. Dit kan moontlik aan die laer gemiddelde totale energie-inname van ongeveer 1000 kJ tydens die eksperimentele fase toegeskryf word.

Daar was geen betekenisvolle korrelasie tussen vitamien B₆-inname en PLP- of PL-vlakke nie, 'n verskynsel wat ook deur Willet (1985) gerapporteer is. Gemiddelde PLP-vlakke van die kleurlinge wat die kleinste vitamien B₆-inname gehad het, was egter die laagste, terwyl die gesonde blankes die hoogste vlakke en grootste inname gehad het.

PLP- en PL-vlakke

Tabel 7.1 toon dat beide die kleurling- en diabetiese proefpersone laer gemiddelde PLP-vlakke gehad het as die ongeveer 12 ng/ml (49 nM) wat Willet(1985) vir 300 mans en dames met ouderdomme van 33 tot 75 jaar gerapporteer het.

Die 30 kleurlinge het 'n betekenisvol laer gemiddelde PLP-waarde as die 22 gesonde blankes gehad ($P < 0.001$), maar PL-vlakke het nie betekenisvol tussen die twee groepe verskil nie. Ten spyte van die klein aantal proefpersone, en voldoende vitamien B₆-inname, het beide die IDDM- en NIDDM-groepe betekenisvol laer PLP-waardes as die gesonde blankes gehad ($P < 0.05$), maar waardes was hoër as by die kleurlinge, betekenisvol vir die IDDM-groep ($P < 0.001$). Die IDDM-groep het ook hoër PLP-waardes as die NIDDM proefpersone gehad, maar hierdie verskil was nie betekenisvol nie, waarskynlik as gevolg van die klein getal proefpersone en groot standaardafwyking. Die gemiddelde PL-vlakke van beide diabetiese groepe was ook laer as dié van die gesonde blankes en

kleurlinge, alhoewel hierdie verskille nie betekenisvolheid bereik het nie. Die kleurlingeiereters wat nie betekenisvol meer vitamien B₆ ingeneem het nie, het betekenisvol hoër PLP- ($P < 0.05$) en PL-vlakke ($P < 0.025$) as die kontrolegroep (met die hoër suikrose-inname) gehad. Die middel- en end- gemiddelde PLP- en PL-waardes van die blankes wat dieetveselsupplemente ingeneem het, asook die diabetiese proefpersone wat 'n hoëveseldieet gevolg het, het nie betekenisvol van basislynwaardes verskil nie. Die verhouding tussen PLP en PL was egter in die IDDM-groep betekenisvol laer ($P < 0.05$) aan die einde van die eksperimentele fase, omdat PLP-waardes effens afgeneem het terwyl PL-waardes konstant gebly het.

Tabel 7.2 toon dat die paar diabetiese proefpersone wat vitamien B₆-bevattende supplemente gebruik het, verhoogde PLP- en PL-waardes gehad het.

Korrelasies

(Slegs proefpersone wat geen vitamien-supplemente gebruik het nie).

Geen hoë betekenisvolle korrelasies tussen B₆-inname en ander gemete parameters het in enige van die groepe voorgekom nie. PLP en PL het ook nie hoogs betekenisvol met ander nutriëntinnames gekorreleer nie, behalwe in die kontrolegroep kleurlinge ($n = 11$) waar 'n korrelasie van $r = +0.72$ ($P = 0.02$) en $r = +0.69$ ($P = 0.03$) tussen PLP en PL onderskeidelik met die P/V-verhouding van die dieet verkry is.

In die kleurlingeiereters ($n = 11$) het bloeityd met PL gekorreleer ($r = 0.72$; $P = 0.03$). In die kontrolegroep kleurlinge, het beide PLP en PL positief met HDL-C gekorreleer (PLP: $r = +0.67$, $P = 0.04$; PL: $r = +0.77$, $P = 0.05$). 'n Korrelasie tussen PLP (PL) en persentasie HDL-C, het by die gesonde blankes voorgekom (PLP: $r = +0.45$, $P = 0.03$; PL: $r = +0.52$, $P = 0.01$). 'n Negatiewe korrelasie het tydens die middelfase by

die IDDM-proefpersone tussen PLP en PL en fibrinogeen en faktor VII-verhouding voorgekom (fibrinogeen: PLP: $r = -0.63$, $P = 0.01$; PL: $r = -0.61$; $P = 0.01$; faktor VII-verhouding: PLP: $r = -0.73$, $P = 0.001$; PL: $r = -0.69$, $P = 0.002$). Die kleurlinge het ook 'n negatiewe, maar nie betekenisvolle nie korrelasie tussen PLP en fibrinogeen vertoon. Die korrelasie van PL en fibrinogeen by die gesonde blankes was $r = -0.41$ ($P = 0.06$).

BESPREKING

Die gebrek aan korrelasie tussen vitamien B₆-inname en PLP (PL) mag beteken dat ander faktore 'n groter invloed op PLP (PL)-vlakke as B₆-inname het. Dit is bekend dat plasma-PLP-vlakke veral deur die laaste maaltyd voor meting beïnvloed word (Li & Lumeng 1981). In die onderhawige studies is gebruiklike vitamien B₆-inname gemeet. Dit is dus moontlik dat die gemete PLP (PL)-vlakke die voorafgaande B₆-inname en nie die gebruiklike gereflekteer het nie, wat die gebrek aan korrelasie mag verklaar. Die variasie in die PLP (PL)-vlakke van die kontrolegroep gesonde blankes (tabel 7.1), ondersteun hierdie verklaring.

Die PLP-waardes van die kleurlinge en diabetiese proefpersone verdien aandag. Die kleurlinge se lae PLP-waardes kan waarskynlik gedeeltelik aan 'n lae vitamien B₆-inname toegeskryf word. Die feit dat die eiereters wat dieselfde inname as die kontrolegroep gehad het, betekenisvol hoër PLP-waardes gehad het, dui egter daarop dat ander faktore ook 'n rol mag speel. Die eiereters het betekenisvol meer cholesterol, kalsium, fosfor, foliensuur, vitamien B₁ en B₁₂, en betekenisvol minder van hulle totale energie as sukrose ingeneem (hoofstuk 5). Dit is moontlik dat een of meer van hierdie faktore direk of indirek tot die verskil kon bydra. 'n Beter biobeskikbaarheid van die vitamien B₆ in die eiereters se dieet mag moontlik ook die waargenome verskille verklaar.

Die lae PLP-waardes van die diabetiese proefpersone ondersteun Davis et al. (1977) se rapportering van 'n laer vitamien B₆-status tydens diabetes mellitus. Hierdie verlaagde waardes het ten spyte van 'n voldoende inname voorgekom. Dit mag beteken dat die "verbruik" van of behoefte aan vitamien B₆ tydens hierdie toestand verhoog is. Die nog laer waardes van die NIDDM-groep laat die vraag ontstaan of die lae waardes nie moontlik gedeeltelik die gevolg van 'n nowe-effek van die medikasie kan wees nie, hetsy deur veranderde absorpsie, of metaboliese behoefte. Die hoër gemiddelde ouderdom van die NIDDM-proefpersone mag egter die laer waardes van die groep verklaar aangesien dit bekend is dat PLP-waardes met toenemende ouderdom daal (Rose et al., 1976; Serfontein et al., 1986).

Die feit dat PL-vlakke ten spyte van betekenisvolle verskille in vitamien B₆-inname en PLP-vlakke, nie betekenisvol tussen die groepe verskil het nie, opper die moontlikheid dat PLP as 'n "reserwebron" vir PL kan dien. PL-vlakke by die kleurlingkontrolegroep was egter betekenisvol laer as by die eiereters, wat moontlik op 'n verhoogde "verbruik" kan dui.

'n Interessante waarneming van die studie is die korrelasies wat tussen PLP(PL) en sommige van die risikofaktore vir koronêre hartvatsiekte aangetoon is. PLP (PL) het positief met HDL-cholesterol en persentasie cholesterol deur HDL gedra gekorreleer. HDL word algemeen as 'n beskermende faktor teen koronêre hartvatsiekte beskou. Dit het negatief met fibrinogeen en faktor VII-verhouding, wat beide as risikofaktore vir koronêre hartvatsiekte beskou word (Meade et al., 1986), gekorreleer. Die ontwerp van die huidige studies laat nie 'n definitiewe gevolgtrekking oor vitamien B₆ se rol in aterosklerose toe nie, maar die resultate toon wel dat lae PLP-vlakke met sommige van die risikofaktore van koronêre hartvatsiekte, diabetes mellitus ingesluit, geassosieer word. Die moontlikheid dat vitamien B₆-supplementering die risiko van koronêre hartvatsiektes by diabetes mellitus pasiënte mag verlaag, behoort verder ondersoek te word.

GEVOLGTREKKING

Die studie het getoon dat insulienafhanklike en nie-insulienafhanklike diabetes mellitus met verlaagde plasma PLP-vlakke geassosieer word en dat verlaagde PLP-vlakke nie noodwendig met lae PL-vlakke gepaard gaan nie. 'n Verhoging in dieetveselinname, hetsy deur dieetveselsupplemente of deur 'n natuurlike hoëveseldieet, het nie vitamien B₆-inname, PLP- of PL-vlakke betekenisvol verander nie.

Die resultate het verder getoon dat PLP- en PL-vlakke in plasma nie noodwendig parallel verander nie. Dit dui op die moontlikheid dat homeostatiese meganismes in die liggaam veroorsaak dat PL-vlakke ten koste van PLP konstant gehou word.

HOOFSTUK 8

DIE INVLOED VAN JELVESELSUPPLEMENTERING VAN 'N WESTERSE DIEET OP SERUMLIPIEDE, GLUKOSETOLERANSIE EN HEMOSTATIESE PARAMETERS VAN BOBBEJANE

OPSOMMING

Om die bydrae van dieetvesel as sodanig tot die voordelige effekte van 'n hoëvesel, hoëkoolhidraat, laevetdieet te ondersoek, is 'n groep van 9 bobbejane se Westerse tipe dieet (energieverspreiding: 14.3% proteïen, 32.1% vet en 53.6% koolhidraat; plus 0.5% cholesterol) met 5% konjak-glukomannan, 'n jelveselkonsentraat, gesupplementeer. In vergelyking met 'n kontrolegroep van 9 bobbejane wat die Westerse dieet gevoer is, het hierdie bobbejane na 12 tot 14 weke 'n betekenisvol laer serumcholesterolwaarde ($P < 0.05$) asook laer fibrinogeenvlakke, faktor X en langer trombientye gehad. Die langtermyninvloed van die jelvesel op glukosetoleransie was groter as die korttermyn effek daarvan, wat op langtermynaanpassingsmeganismes ook ten opsigte van die koolhidraatmetabolisme met 'n verhoogde veselinname in die liggaam dui. Tydens die inname van 'n "versigtige" dieet vir 16 weke, was die glukosetoleransie en serumlipiede van die twee groepe bobbejane streng vergelykbaar. Die studie het getoon dat dieetvesel as sodanig 'n bydrae tot die voordelige effekte van 'n hoëvesel, hoëkoolhidraat, laevetdieet lewer. Die resultate van hierdie studie is in twee afsonderlike publikasies gepubliseer (Vorster & De Jager, 1984; Vorster et al., 1985). Die lipiedresultate van die studie is deur Kruger (1985) en die koolhidraatresultate deur De Jager (1984) vir M.Sc.-studies gebruik.

INLEIDING

'n Hoëvesel, hoëkoolhidraat, laevetdieet het voordelige effekte op die koolhidraat- en lipiedmetabolisme, asook op die aktiwiteit en konsentrasie van verskeie plasmastollingsfaktore (kyk hoofstuk 4, 5 en 6). Daar is onsekerheid oor die bydrae van dieetvesel as sodanig tot hierdie effekte. 'n Verlaagde vetinname sal byvoorbeeld die serumlipiede (Havel & Kane, 1982) en moontlik ook die aktiwiteit van sommige stollingsfaktore (Miller et al., 1986a), bevoordeel. Indien peulgroente soos droëbone 'n substansiële deel van so 'n dieet vorm, mag die onverteerbaarheid van die stysel in peulgroente of die teenwoordigheid van antinutriënte vir sommige van die effekte op die koolhidraatmetabolisme verantwoordelik wees (Thorne et al., 1983).

In hierdie projek is die invloed van dieetvesel as sodanig ondersoek, deur die Westerse dieet van 'n groep bobbejane met 'n jelveselkonsentraat, konjak-glukomannan (K-GM) te supplementeer, en effekte op glukosetoleransie, serumlipiede, plasmafibrinogeen en faktor X-aktiwiteit te meet. Die verskil tussen 'n akute-effek en die langtermyn-effek van die jelveselkonsentraat op glukosetoleransie is ook gemeet deur glukosetoleransietoetse met en sonder K-GM op die bobbejane uit te voer.

METODES

Studie-ontwerp

'n Kontrole en eksperimentele groep bobbejane (9 bobbejane per groep) is na 'n stabiliseringsperiode van 8 weke 'n Westerse tipe dieet gevoer. Die eksperimentele groep het 'n bykomende jelveselsupplement (K-GM) ontvang. Na 12-14 weke op hierdie dieet is orale glukosetoleransietoetse

(GTT) met en sonder K-GM op die bobbejane uitgevoer. Vastende bloedmonsters is met dieselfde geleentheid getrek en serumlipliede en plasmafibrinogeen, -faktor X en -trombientyd bepaal. Die twee groepe bobbejane is daarna dieselfde "versigtige" dieet vir 16 weke gevoer waarna die serumlipliedbepalings en kontrole GTT herhaal is.

Bobbejane

Jong groeiende bobbejane (*Papio ursinus*) wat tussen 3.3 en 7.0 kg geweeg het (behalwe een bobbejaan van 13.5 kg) is in pare van dieselfde geslag gehuisves. Die bobbejaanhokke van 5x2x2 m het uit 'n betonskuiling en 'n buitelugarea, wat met ogiesdraad omhein was, bestaan. Die bobbejane is vir 8 weke op 'n dieet van hondeblokkies (Senwesko®) en lemoene gestabiliseer, en vir parasiete met pirantelpamoaat (Nemex, Pfizer) behandel. Die bobbejane is daarna in twee ewekansige groepe, 'n kontrole- en eksperimentele groep, op grond van liggaamsgewig en geslag ingedeel. Elke groep het uit 5 mannetjies en 4 wyfies bestaan.

Diëte

Altwee groepe het dieselfde Westerse tipe dieet ontvang. Die dieet is saamgestel deur gemaalde hondeblokkies (Senwesko®), beesvet en sukrose te meng, sodat proteïen 14.3% , vet 32.1% en koolhidraat 53.6% van die totale energie van die dieet verskaf het. Om die dieet verder te verwesters, is 0.5% cholesterol (Croda Chemicals, SA Edms. Bpk.) per gewig bygevoeg. Die eksperimentele bobbejane het 'n bykomende 5% K-GM, geskenk deur Vesta Medicines, SA, per gewig voedsel ontvang. Die bestanddele van die dieet is deeglik gemeng, in balle gerol, en vir die bobbejane vir 12 tot 14 weke gevoer waarna alle metings op die

bobbejane uitgevoer is. Die bobbejane het elke tweede dag elkeen 25 g vars lemoen ontvang, wat ongeveer 13 mg askorbiensuur en net 0.5 g totale dieetvesel (Gouws & Langenhoven, 1986) verskaf het. Na die eksperimentele periode op die Westerse tipe dieet is die bobbejane vir 16 weke 'n dieet van hondeblokkies en lemoene gevoer, waarna serumlipiedbepalings en GTT herhaal is. Hierdie dieet se samestelling het aan die vereistes van die "versigtige" dieet voldoen, deurdat 22.9% van die totale energie deur proteïen, 17.2% deur vet en 59.9% deur koolhidraat voorsien is. Die bobbejane het altwee die diëte aanvaarbaar gevind en 'n daaglikse ondersoek van feses het getoon dat die K-GM nie hardlywigheid veroorsaak het nie.

Eksperimenteel

Die bobbejane is vir 'n periode van 24 uur gevas, met 'n verdowingspyl (4 mg/kg ketamienhidrochloried) geïmmobiliseer en daarna intraveneus met 20-30 mg/kg natriumpentobarbital genarkotiseer. Twee GTT, in ewekansige volgorde, is op elke bobbejaan uitgevoer. Kontrole GTT is met 1 g glukose, opgelos in 10 ml water/kg liggaamsgewig uitgevoer. Vir GTT met K-GM is dieselfde hoeveelheid glukose-oplossing met 0.3 g/kg K-GM gemeng. Die oplossings is by 37°C met 'n maagbuis toegedien. Kapillêre bloed vir glukosebepalings is elke 15 min vir 2 uur vanaf die vingerpunte van die bobbejane verkry, en serum vir immunoreaktiewe insulienbepalings (IRI) vanaf arteriële bloed wat vastend en na 30 en 60 min na glukosetoediening verkry is. Serumlipiede is op die vastende serummonster bepaal en fibrinogeen, faktor X en trombientyd op sitraatplasma van vastende arteriële bloed. Die eksperimentele metodes word in hoofstuk 3 beskryf, met die uitsondering van die plasmabepalings wat in hierdie studie in triplikaat met toesstelle van Boehringer Mannheim: Hemodiagnostica-Stago (Mannheim, Wes-Duitsland) en nie met die Fibrintimer® uitgevoer is nie. Geskikte standaarde en kontroleserums en -plasmas is gebruik.

Statistiese verwerking

Betekenisvolle verskille tussen glukosetoleransiekrommes is met 'n variansie-kovariansie-analise met herhaalde metings met behulp van die BMDP2V-program (Dixon, 1981) bereken. Betekenisvolle verskille tussen die kontrole- en eksperimentele groep se gemiddelde vastende glukose, IRI, serumlipiede en plasmastollingsfaktore, is met die Student-t-toets vir ongelyke populasievariensie (Snedecor & Cochran, 1967) bereken.

RESULTATE

Tabel 8.1 vergelyk die gemiddelde gewig en vastende serumwaardes van die kontrole en eksperimentele (K-GM) groepe bobbejane tydens die Westerse tipe dieet (eksperimentele periode) en tydens die "versigtige" dieet (basislynwaardes). Daar het nie betekenisvolle verskille tussen die twee groepe tydens die voer van die "versigtige" dieet voorgekom nie, en die aanname kan dus gemaak word dat die twee groepe vergelykbaar tydens basislyntoestande was.

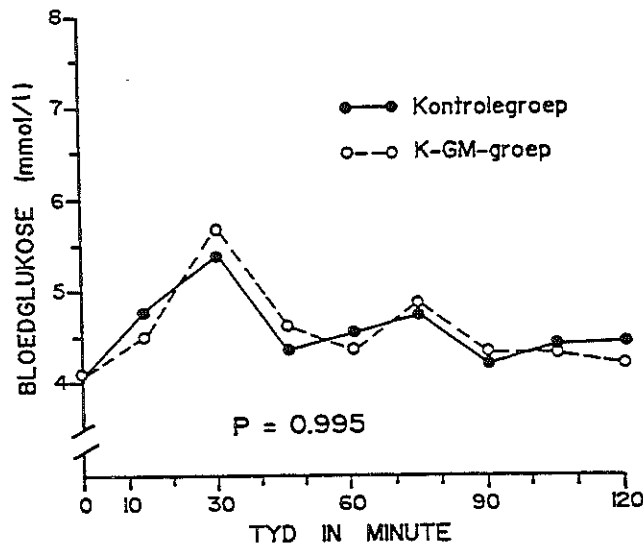
Tydens die voer van die Westerse tipe dieet het die bobbejane wat die K-GM-supplement ontvang het, betekenisvol hoër vastende bloedglukose en IRI-waardes, en betekenisvol laer totale cholesterol- en VLDL- plus LDL-cholesterolwaardes gehad. In vergelyking met waardes tydens die "versigtige" dieet, het die Westerse tipe dieet totale serumcholesterol verhoog, terwyl K-GM-byvoegings dit verlaag het. Die Westerse dieet het HDL-cholesterol effens verlaag en K-GM-byvoegings het dit verder verlaag. Hierdie verlagings was egter nie betekenisvol nie. Serumtriasielgliserole (TG) was ook effens laer tydens die Westerse dieet en K-GM-inname het geen invloed daarop gehad nie. Die verlaging in TG-waardes tydens die voer van 'n hipercholesterolemiese dieet, is ook in rotte waargeneem (Story et al., 1981; Vorster et al., 1985).

TABEL 8.1 VASTENDE SERUMWAARDES VAN DIE BOBBEJANE

Parameter	Westerse dieet				"Versigtige" dieet			
	Kontrolegroep		Eksperimentele groep (K-GM)		Kontrolegroep		Eksperimentele groep	
	Gem	Sa	Gem	Sa	Gem	Sa	Gem	Sa
Begingewig (kg)	5.9	1.2	6.0	3.1				
Endgewig (kg)	6.9	1.6	6.8	3.1				
Bloedglukose (mmol/l)								
Kontrole GTT	3.92a	0.37	4.39a	0.20	4.22	0.65	4.26	0.82
K-GM-GTT	4.14	0.55	4.46	0.57				
Serum-IRI (E/mL)								
Kontrole GTT	60.5b	16.3	91.8b	27.8				
K-GM-GTT	72.6	28.5	98.4	19.8				
Totale cholesterol (mmol/l)	3.6c	0.59	2.6c	0.33	3.3	0.61	3.0	0.68
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.7	0.33	0.25	1.8	0.40	1.5	0.35	
% HDL-C van TC	46.2	9.4	52.5	7.1	54.1		52.0	
LDL + VLDL-cholesterol (mmol/l)	1.6d	0.23	1.2d	0.16	1.7	0.36	1.4	0.35
Triasielgliserole (mmol/l)	0.7	0.11	0.7	0.14	0.9	0.12	0.8	0.16

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

Figuur 8.1 toon dat die GT-krommes van die twee groepe nie tydens die volg van die "versigtige" dieet verskil het nie. Tydens die volg van die Westerse tipe dieet, het die GT van die kontrole bobbejane verswak (figuur 8.2). Hierdie bobbejane het byvoorbeeld 'n gemiddelde maksimum bloedglukosewaarde van ongeveer 7 mmol/l (figuur 8.2) tydens die kontrole GTT op die Westerse tipe dieet teenoor die gemiddelde maksimumwaarde van ongeveer 5.4 mmol/l (figuur 8.1) tydens basislyntoestande gehad. Ten spyte van 'n hoër vastende bloedglukosewaarde, het die K-GM-groep nie hierdie verswakking van die glukosetoleransie tydens die Westerse tipe dieet vertoon nie (figuur 8.2). Dit is interessant dat die K-GM-groep selfs tydens kontrole-GTT 'n afplatting en stadiger daling van bloedglukosewaardes vertoon het.



FIGUUR 8.1 GEMIDDELDE GLUKOSETOLERANSIE VAN GENARKOTISEERDE BOBBEJANE (BASISLYN)

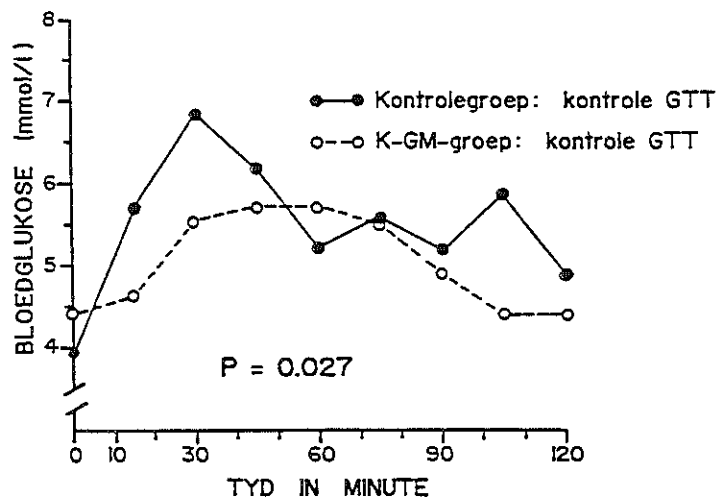
Aantal: 9 bobbejane/groep

Dieet: "versigtige" dieet vir beide groepe gevoer

K-GM-groep: konjak-glukomannangroep

Glukoselading: 1 g in 10 ml water/kg gewig

Geen betekenisvolle verskil tussen die groepe nie



FIGUUR 8.2 DIE LANGTERMYNINVLOED VAN K-GM OP DIE GLUKOSETOLERANSIE VAN DIE BOBBEJANE

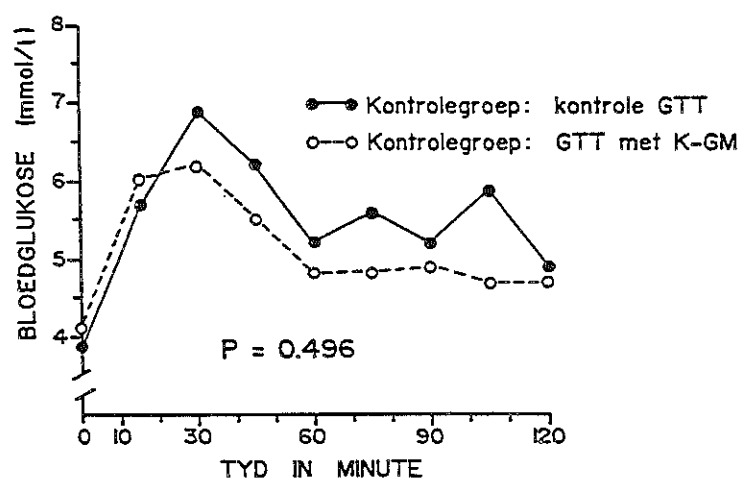
Kontrolegroep (n = 9): Westerse dieet

K-GM-groep (n = 9): Westerse dieet plus 5% K-GM

Glukoselading: 1 g in 10 ml water/kg gewig

Die K-GM-groep het 'n betekenisvolle beter glukose-toleransie gehad

Die akute effek van K-GM op GT word in figuur 8.3 (kontrolebobbejane) en figuur 8.4 (K-GM-bobbejane) geïllustreer. By die kontrolebobbejane is die GT-kromme afgeplat, maar die effek was nie betekenisvol nie, moontlik omdat die hoeveelheid glukomannan wat saam met die glukose-oplossing in die maag geplaas is, te min was om 'n stywe jel te vorm en maaglediging te vertraag. By die K-GM-bobbejane het die K-GM saam met glukose, die GT-kromme na links verskuif en bloedglukosewaardes vinniger laat daal. Hierdie effek was betekenisvol ($P < 0.05$).

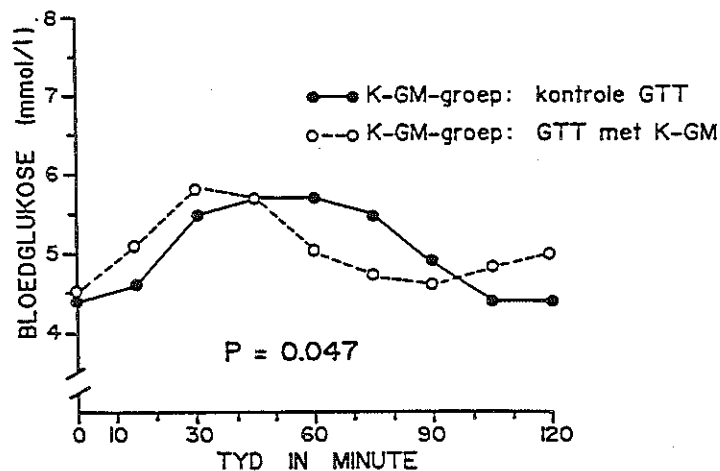


FIGUUR 8.3 DIE AKUTE INVLOED VAN K-GM OP DIE GLUKOSETOLERANSIE VAN DIE KONTROLEBOBBEJANE

Kontrole-GGT: glukosetoleransietoets met 1 g glukose in 10 ml water/ kg liggaamsgewig

GTT met K-GM: soos kontrole-glukosetoleransietoets met 0.3 g konjak-glukomannan/kg liggaamsgewig

Geen betekenisvolle verskil tussen die twee toetse nie

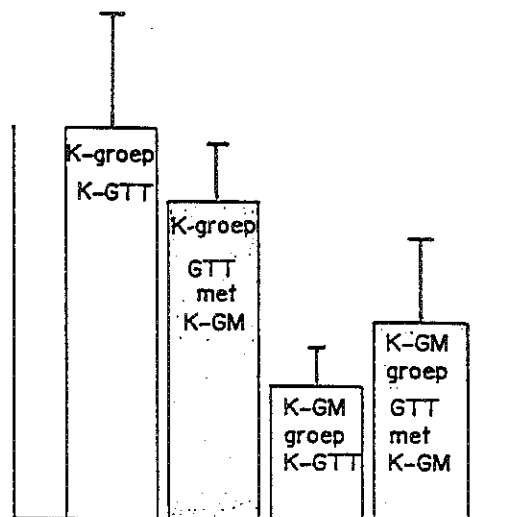


FIGUUR 8.4 DIE AKUTE INVLOED VAN K-GM OP DIE GLUKOSETOLERANSIE VAN DIE K-GM BOBBE= JANE

Kontrole-GTT: glukosetoleransietoets met 1 g glukose in 10 ml water/kg liggaamsgewig
 GTT met K-GM: soos kontrole-glukosetoleransietoets met 0.3 g konjak-glukomannan/kg liggaamsgewig

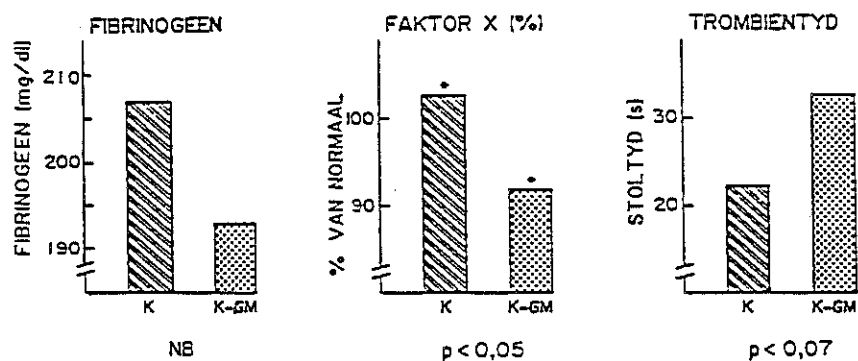
Figuur 8.5 vergelyk die gemiddelde oppervlakte onder die immunoreaktiewe insulienresponskromme (IRI-respons) tydens die GTT wat tydens die voer van die Westerse dieet uitgevoer is. Tydens kontrole-GTT het die K-GM-bobbejane 'n baie laer IRI-respons as die kontrolebobbejane gehad. Wanneer K-GM saam met glukose toegedien is het die kontrolegroep se IRI-respons verlaag terwyl die K-GM-groep 'n hoër IRI-respons vertoon het.

Die verskil tussen die kontrole- en K-GM-bobbejane se gemete plasmastollingsfaktore word in figuur 8.6 geïllustreer. Die gemiddelde fibrinogeenkonsentrasie van die K-GM-groep was laer as dié van die kontrolegroep. Hierdie verskil was egter nie betekenisvol nie, waarskynlik as gevolg van die groot individuele variasie. Die gemiddelde waardes en standaardafwykings in mg/dl was 207.3 ± 46.1 en 193.5 ± 20.9 vir die twee groepe onderskeidelik. Die laer fibrinogeenvlakke van die K-GM-bobbejane word bevestig deur die langer trombientyd van hierdie groep ($32.8 \text{ s} \pm 10.9$ teenoor $22.6 \text{ s} \pm 9.2$). Die kontrolebobbejane het betekenisvol hoër ($P < 0.05$) faktor X-aktiwiteit as die K-GM-bobbejane gehad. Dit stem ooreen met resultate van Kim et al. (1976) wat verhoogde faktor X en korter protrombientyd by Rhesusape, wat 'n hipercholesterolemiese dieet gevoer is, aangetoon het.



FIGUUR 8.5 DIE INVLOED VAN K-GM OP DIE GEMIDDELDE OPPERVLAKTE ONDER DIE INSULIENRESPONSKROMME TYDENS GTT

K-groep: kontrolebobbejane, Westerse dieet
 K-GM-groep: bobbejane wat 'n Westerse dieet plus 5% konjak-glukomannan gevoer is
 K-GTT: kontroleglukosetoleransietoetse
 GTT met K-GM: glukosetoleransietoetse waar 0.3 g konjak-glukomannan/kg liggaamsgewig met die glukose-oplossing gemeng is



FIGUUR 8.6 DIE INVLOED VAN K-GM OP HEMOSTATIESE PARAMETERS VAN BOBBEJANE WAT 'N WESTERSE DIEET GEVOER IS

K: kontrolebobbjane wat slegs die Westerse dieet gevoer is

K-GM: bobbjane wat 'n Westerse dieet plus 5% konjak-glukomannan gevoer is

NB: nie betekenisvol nie

BESPREKING

Die enigste verskil in die twee groepe bobbjane se dieet tydens die eksperimentele fase was die 5% K-GM-byvoeging. Die verskille in gemete parameters tussen die twee groepe kan dus waarskynlik aan K-GM toegeskryf word.

Die eerste opvallende waarneming was die hoër vastende bloedglukosewaardes en serum-IRI van die K-GM-bobbjane. Dit is onseker of hierdie effek voordelig of nadelig is en die meganisme waardeur dit kon ontstaan is onduidelik. Die hoër bloedglukosewaardes toon dat hierdie bobbjane oor 'n 24-uurvasperiode in staat was om bloedglukosewaardes op 'n effense, maar tog betekenisvolle hoër vlak as die kontrolebobbjane op die Westerse dieet te handhaaf. Dit kon byvoorbeeld as gevolg van groter lewerglikogeenstore plaasvind. Dit is onduidelik hoekom die K-GM-bobbjane hoër vastende IRI-waardes gehad het.

Die betekenisvolle laer serumcholesterol en LDL-plus VLDL-cholesterol van die K-GM-bobbjane demonstreer die hipcholesterolemiese effek van

hierdie jelveselkonsentraat, wat ook in rotte (Vorster et al., 1985) en in hipercholesterolemiese proefpersone (Venter et al. 1987) aangetoon is.

Die verswakking van die kontrolebobbejane se GT tydens die eksperimentele periode gee 'n aanduiding dat 'n Westerse tipe dieet GT oor die langtermyn nadelig beïnvloed. Die verbetering van die GT van hierdie bobbejane nadat hulle die "versigtige" dieet gevoer is toon dat hierdie effek omkeerbaar is. Die feit dat daaglikse K-GM-inname hierdie agteruitgang van die GT in die K-GM-bobbejane kon verhoed, dui daarop dat jelvesel nie net 'n akute effek op GT het deurdat dit die absorpsie van glukose vertraag nie. Langtermynaanpassingsmeganismes in die struktuur en funksie van die spysverteringskanaal of in endokrienesekresies het duidelik ook 'n rol gespeel. Die laer IRI-respons van die K-GM-bobbejane in vergelyking met die kontrolebobbejane tydens kontrole-GT (figuur 8.5) toon dat hierdie bobbejane 'n verhoogde insuliensensitiwiteit op sellulêre vlak gehad het. Dit stem ooreen met resultate van Anderson (1979) wat 'n verhoogde insuliensensitiwiteit by diabetiese pasiënte tydens hoëveseldiëte aangetoon het. Die effens groter IRI-respons van die K-GM-bobbejane tydens die GTT met K-GM in vergelyking met kontrole GTT, was onverwags omdat dit aangetoon is dat jelveselkonsentrate, wanneer dit saam met glukose ingeneem word, die afskeiding van die gastro-intestinale hormone wat insuliensekresie stimuleer, inhibeer (Morgan et al., 1979). Die effens verhoogde IRI-respons van hierdie bobbejane verklaar die vinniger daling van bloedglukosekonsentrasies van die bobbejane tydens GTT met K-GM (figuur 8.4). Die vinniger styging van bloedglukosekonsentrasies kon as 'n sterker stimulus vir insuliensekresie gedien het of die jelveselkonsentraat kon deur 'n aparte meganisme, via die gastro-intestinale hormoonsekresies, insuliensekresie gestimuleer het. Dit is egter ook moontlik dat die viskositeit van die K-GM-glukose-oplossing sodanig was dat dit maaglediging gestimuleer in plaas van geïnhibeer het.

Die waargenome verskille in fibrinogeen, faktor X en trombientyd tussen die twee groepe bobbejane ondersteun die hipotese dat 'n Westerse dieet stollingsfaktore mag verhoog en dat 'n verhoogde dieetveselinname stollingsfaktore voordelig beïnvloed. Dit ondersteun ook die resultate

van Koepp & Hegewish (1981) wat 'n verlaging in plasmafibrinogeen by diabetiese kinders met 'n daaglikse inname van guargom aangetoon het. Die resultate van die GTT en IRI-respons bevestig die vermoede dat die verskille in fibrinogeenvlakke moontlik as gevolg van 'n verhoogde insuliensensitiwiteit kon plaasvind (kyk 2.5). Dit is ook moontlik dat die waargenome verlaagde serumcholesterol 'n rol kon speel. Die betekenisvol hoër vastende bloedglukose- en IRI-waardes van die K-GM-bobbejane mag verder 'n aanduiding gee dat hierdie bobbejane in vergelyking met die kontrolebobbejane vir langer periodes tussen maaltye in 'n anaboliese staat, waar glukose vir energie gemetaboliseer word, was. Die kontrolebobbejane (met laer vastende bloedglukose- en IRI-waardes) kon moontlik gereeld gouer in 'n kataboliese staat, waar triasielgliserole gemobiliseer word en serumkonsentrasies van vrye vetsure verhoog, oorgegaan het. Verhoogde vrye vetzuurkonsentrasies mag fibrinogeenvlakke verhoog (Pickart & Thaler, 1980). In die lig van die feit dat verhoogde fibrinogeen 'n risikofaktor vir koronêre hartvatsiekte is (Meade et al., 1986) verdien die meganismes waardeur dieet, een van die beheerbare omgewingsfaktore wat KHS beïnvloed, fibrinogeen en ander stollingsfaktore kan verlaag, verdere ondersoek.

GEVOLGTREKKING

Die suplementering van 'n Westerse tipe dieet met 5% K-GM, het by bobbejane onder gekontroleerde toestande van voedselinname, voordelige effekte op sommige serumlipiede, GT, plasmafibrinogeen en faktor X-waardes gehad. Die verskille in fibrinogeenvlakke is deur die verskille in trombientye bevestig. Die meganismes waardeur sommige van hierdie effekte tot stand kom is nog onduidelik, maar die studie het getoon dat 'n jelvormende dieetveselkomponent as sodanig vir sommige van die voordelige effekte van hoëvesel, hoëkoolhidraat, lae vetdiëte verantwoordelik is.

HOOFSTUK 9

DIE INVLOED VAN PEKTIE, 'N JELVESELKONSENTRAAT, OP DIE INSULIENRESPONS TYDENS ORALE EN INTRAVENEUSE GLUKOSETOLERANSIETOETSE BY GENARKOTISEERDE HONDE

OPSOMMING

Die moontlikheid dat pektien, 'n jelveselkomponent, insuliensekresie deur meer as een meganisme mag beïnvloed, is ondersoek deur die insulienrespons van genarkotiseerde honde tydens orale en intraveneuse glukosetoleransietoetse met en sonder 'n pektienoplossing in die spysverteringskanaal te meet. Die resultate het getoon dat pektien seruminsulienvlakke betekenisvol verlaag wanneer dit saam met glukose ingeneem word, waarskynlik omdat dit glukose-absorpsie en dus ook die vrystelling van insulienotropiese gastro-intestinale hormone inhibeer. Wanneer 'n pektienoplossing egter sonder glukose in die spysverteringskanaal teenwoordig is, verhoog dit insulienvlakke betekenisvol, maar net tydens hiperglukemiese toestande. Dit laat die vermoede ontstaan dat pektien as fisiese stimulus vir gastro-intestinale hormone of sensuereceptore in die spysverteringskanaal kan optree wat insuliensekresie tydens hiperglukemiese toestande kan inisieer. Dit wil voorkom asof die inhiberende effek van pektien op insuliensekresie wanneer dit saam met glukose ingeneem word, die stimulerende effek daarvan op insuliensekresie oorheers. Die resultate van hierdie studie is tydens die 1984 internasionale fisiologiekongres in Israel voorgedra.

INLEIDING

Jelveselkonsentrate verlaag postprandiale bloedglukosekonsentrasies van gesonde en diabetiese proefpersone wanneer dit saam met glukose of 'n gemengde maaltyd ingeneem word (Jenkins et al., 1978; Morgan et al., 1979). Die meganisme van hierdie akute effek is waarskynlik 'n vertraagde maaglediging en absorpsie van glukose, as gevolg van die viskositeitseienskappe van die jelveselkomponente (Jenkins, 1981). Die verlaagde bloedglukosekonsentrasies word geassosieer met verlaagde sirkulerende insulienvlakke (Morgan et al., 1979). Die verlaagde insulienvlakke is waarskynlik nie net die resultaat van die laer bloedglukosewaardes en 'n gevolglike kleiner glukose-stimulus vir insuliensekresie nie. Dit blyk uit waarnemings dat die verandering in insulienvlakke na dieetveselinnamte dikwels groter is as die verandering in bloedglukosekonsentrasies (Albrink et al., 1979; Coulston et al., 1980). Tydens die absorpsie van glukose en ander monosaggarieses wat aktief getranspoteer word (Sykes, et al., 1980), word insulienotropiese gastro-intestinale (GI)-hormone, soos gastriese inhibeerpeptied (GIP), vrygestel (Brown & Otte, 1979; Pfeifer et al., 1976). Dit blyk dat die innamte van jelvormende dieetveselkomponente die vrystelling van hierdie hormone inhibeer (Morgan, et al., 1979), moontlik as gevolg van die vertraagde glukose-absorpsie, wat die laer insulienvlakke gedeeltelik mag verklaar.

In die studie met bobbejane (hoofstuk 8; Vorster & De Jager, 1984), is waargeneem dat bobbejane wat vir 12 tot 14 weke 'n Westerse tipe dieet plus 5% konjak-glukomannan, 'n jelveselkonsentraat, gevoer is se insulienrespons tydens glukosetoleransietoetse (GGT) waar 'n jelvesel saam met die glukose ingeneem is, verhoog het in vergelyking met dieselfde bobbejane se insulienrespons tydens kontrole GTT. Die bobbejane op die hoëveseldieet se insulienrespons was egter laer as dié van bobbejane wat net die Westerse dieet gevoer is. Laasgenoemde bobbejane het ook die verwagte laer insulienrespons tydens GTT met jelvesel as tydens kontrole GTT gehad. Hierdie waarneming het die vraag laat ontstaan of jelvesel, bykomend tot die akute effek daarvan op

glukose-absorpsie en gevolglike inhibisie op die sekresie van die insulienotropiese GI-hormone, insuliensekresie moontlik ook deur 'n ander meganisme mag beïnvloed. Omdat die voorgestelde meganisme van werking van dieetvesel wat 'n verlaging van stollingsfaktore mag veroorsaak die effek van dieetvesel op insulienfunksie betrek (hoofstuk 2.5), en omdat die diabetestudie aanduidings verskaf het dat 'n verbetering van plasmastollingsfaktore tydens hoëveseldiëte waarskynlik met 'n verbeterde insulienfunksie geassosieer was, is besluit om die meganisme waardeur dieetvesel seruminsulienvlakke beïnvloed, verder te ondersoek.

Die probleem is ondersoek deur die insulienrespons tydens orale en intraveneuse GTT, met of sonder 'n jelveseloplossing in die spysverteringskanaal, by genarkotiseerde honde te vergelyk.

Die jelvesel wat in hierdie projek gebruik is, was 'n hoëkwaliteit, suiwer 250 grade appelpektien (BDH Chemicals, Poole, Engeland) met 'n metoksielinhoud van ongeveer 6%. Pektien is die algemene benaming vir 'n groep polisaggariëde waarvan die moederstof 'n lineêre polimeer van D-galakturoonsuureenhede in 'n piranose konfigurasie is, wat met α -1,4-glikosiedbande gebind word en waarvan die karboksielgroep op posisie C-6 met wisselende grade gemetileerd is (Deuel & Solms, 1954). Pektien is, soos konjak-glukomannan, 'n oplosbare jelvesel met hipocholesterolemiese eienskappe (Vorster, 1984). Die 250 grade pektien is in die huidige studie gebruik omdat dit die suiwerste jelvesel was wat beskikbaar was.

METODES

Studie-ontwerp

Die invloed van pektien op insuliensekresie is ondersoek deur die insulienrespons tydens orale en intraveneuse GTT by genarkotiseerde honde met of sonder 'n pektienoplossing in die spysverteringskanaal te vergelyk. Daar is vyf verskillende eksperimente op 'n groep van 10 volwasse honde uitgevoer, naamlik:

1. 'n GTT met 'n vinnige intraveneuse glukose-inpuiting (1 g glukose/kg liggaamsgewig, opgelos in 1,5 ml water/g glukose, binne 15 min toegedien) om vas te stel of die honde se glukosetoleransie normaal was. By drie van die 10 honde is die eksperiment herhaal terwyl 'n pektienoplossing (10 g 250 grade appelpektien, opgelos in 250 ml water) 10 min voor die glukose-inspuiting per maagbuis toegedien is.
2. 'n Orale GTT op 6 honde met en sonder 'n pektienoplossing in die spysverteringskanaal. In die kontrole GTT is 1 g glukose/kg liggaamsgewig in 250 ml water opgelos en per maagbuis toegedien. In die GTT met pektien is 10 g 250 grade pektien met dieselfde hoeveelheid glukose in 250 ml water opgelos en per maagbuis toegedien.
3. 'n Intraveneuse GTT op al 10 honde met of sonder pektien in die spysverteringskanaal. In die kontrole-eksperimente is 'n 5% dekstrose-oplossing teen 'n tempo van 1.91 ml/min oor 180 min geïnfuseer. In die GTT met pektien is dieselfde hoeveelheid dekstrose geïnfuseer, 15 min nadat 10 g 250 grade appelpektien, opgelos in 250 ml water, per maagbuis toegedien is.

4. Die effek van narkose op bloedglukosewaardes en insulienvlakke, sonder enige glukosetoedienings, maar met en sonder pektien in die spysverteringskanaal is by drie honde nagegaan.
5. Die effek van 'n pektienoplossing in die spysverteringskanaal tydens 'n intraveneuse GTT is met dié van water alleen in die spysverteringskanaal, by een hond vergelyk.

Honde

Tien uitgegroeide jong basterhonde, ses manlik en vier vroulik, met 'n gemiddelde gewig van 25.1 ± 1.9 kg en ouderdomme van 2.5 tot 5 jaar, is geïmmuniseer, vir intestinale parasiete behandel, en vir 12 weke op 'n dieet waarin proteïen 22.9%, vet 17.2% en koolhidraat 59.9% van die totale energie gelewer het, gestabiliseer. Die honde is in 'n betonskuiling met 'n omheinde opelugarea gehuisves. Kos en water was ad libitum beskikbaar.

Glukosetoleransietoetse (GTT)

Kontrole-eksperimente en eksperimente met pektien is met 7 dae tussenposes tussen 07h00 en 13h00 op 'n ewekansige manier op elke hond uitgevoer. Die honde is vir 24 uur gevas en met 12 mg/kg pentobarbitalnatrium (Sagatal®) intraveneus genarkotiseer. Addisionele dosisse is toegedien wanneer dit nodig was maar die hoeveelheid narkose tydens kontrole- en pektieneksperimente was dieselfde vir 'n spesifieke hond. Vastende bloedmonsters is 10 min na narkosetoediening geneem. Die trek van bloedmonsters en die intraveneuse glukose-infusie is deur intraveneuse kateters (B-D I.V.-kateter, 19 G2 met 'n 21 G-binnenaald), wat in die sefaliese venes van die voorpote geplaas is, gedoen. Die

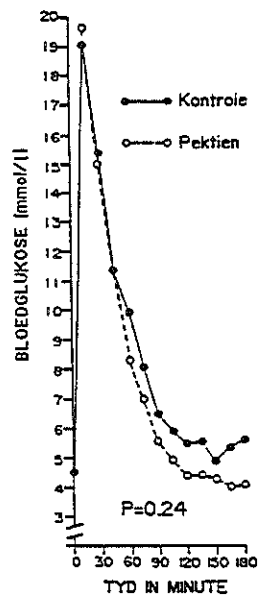
kateter waardeur elke 15 min ongeveer 7 ml bloed getrek is, is met 'n stadige infusie van 'n steriele, pirogeenvrye 0.9% natriumchloriedoplossing (B.P. Reg. No. 0/24/106) met 'n Baxter plexitron-toedieningstel oopgehou. Die ander kateter is aan 'n Harvard-infusie-onttrekkingspomp gekoppel en 'n 5% dekstrose-oplossing (B.P. Reg. No. D/25/109) is teen 'n tempo van 1.91 ml/min deur hierdie kateter geïnfuseer. Die gemiddelde glukoselading in hierdie eksperiment was 0.7 ± 0.06 g glukose/kg liggaamsgewig. Vir die eksperiment met die vinnige glukose-inspuiting is 1g glukose/kg liggaamsgewig in 1.5 ml steriele gedistilleerde water/g glukose, pirogeenvry gemaak deur dit deur 'n 0.45 μ m Millipore membraanfilter te forseer. In die orale GTT en eksperimente met die pektienoplossing in die spysverteringskanaal, is 'n maagbuis van 'n sagte maar ferm plastiek gebruik om die oplossings by 37°C binne 5 min in die maag in te spuit. Bloedglukose is elke 15 min op 'n druppel vars veneuse bloed met die glukose-oksidasemetode (Ames Division, Miles Laboratories, Engeland) bepaal. Immunoreaktiewe insulien (IRI) is elke 30 min op serum wat by -20 °C bewaar is, met 'n ELISA-toetsstel van Boehringer Mannheim (Mannheim, Wes-Duitsland) bepaal. Die metodes word volledig in hoofstuk 3 bespreek.

Statistiese verwerking

Betekenisvolle verskille tussen die gemiddelde insulienresponskrommes en die glukosetoleransiekrommes met en sonder pektien, is met behulp van 'n variansie-kovariansie-analise met herhaalde metings met die BMDP2V-program (Dixon, 1981) bereken.

RESULTATE

Al die honde het 'n normale glukosetoleransie gehad, met bloedglukosewaardes wat binne 90 tot 120 min na vastende waardes na 'n vinnige intraveneuse glukose-inspuiting teruggekeer het. Figuur 9.1 toon dat die teenwoordigheid van pektien in die spysverteringskanaal tydens die vinnige intraveneuse inspuiting van glukose, nie 'n betekenisvolle invloed op bloedglukosekonsentrasies gehad het nie. Tydens die orale GTT het die teenwoordigheid van pektien in die spysverteringskanaal, bloedglukosekonsentrasies en die IRI-repons betekenisvol verlaag (figuur 9.2). Dit stem ooreen met die goed gedokumenteerde effek van pektien en ander jelveselkonsentrate wanneer dit saam met glukose ingeneem word (Jenkins, 1981). Tydens die intraveneuse GTT het die teenwoordigheid van pektien in die spysverteringskanaal bloedglukosekonsentrasies betekenisvol verlaag en die IRI-respons tydens hierdie hiperglukemiese toestande betekenisvol verhoog (figuur 9.3). Figuur 9.4 toon dat pektien se teenwoordigheid in die spysverteringskanaal tydens narkose sonder enige glukose-inname of infusie tydens euglukemiese toestande, bloedglukose effens, maar nie betekenisvol nie verhoog het en geen betekenisvolle effek op insuliensekresie gehad het nie. Die teenwoordigheid van water in die spysverteringskanaal het ook bloedglukosekonsentrasies tydens intraveneuse GTT verlaag, maar nie soveel soos 'n pektienoplossing nie (figuur 9.5). Bloedglukosekonsentrasies tydens kontrole-intraveneuse GTT was ten spyte van 'n laer glukoselading aansienlik hoër, en die IRI-repons aansienlik laer as tydens orale GTT (vergelyk figuur 9.2 met 9.3). Dit stem ooreen met die waarneming van McIntyre et al. (1964) en Perley & Kipnis (1967) wat aanleiding gegee het tot die hipotese dat die spysverteringskanaal oor meganismes beskik wat insuliensekresie tydens die vertering en absorpsie van voedsel stimuleer.

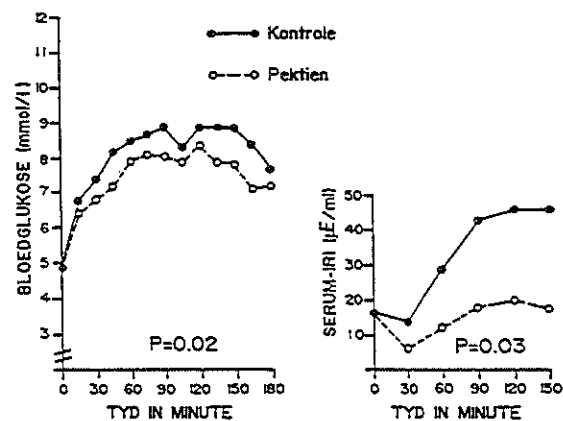


FIGUUR 9.1 DIE INVLOED VAN PEKTIE TYDENS 'N VINNIGE INTRAVENEUSE GLUKOSE-INSPUITING

Kontrolle: 1 g glukose in 1.5 ml water/kg liggaams-gewig, oor n. periode van 15 min toegedien

Pektien: soos kontrolle, plus 10 g 250 grade pek-tien in 250 ml water, 10 min voor die glukose-in-sputing per maagbuis toegedien

Die twee krommes verskil nie betekenisvol nie



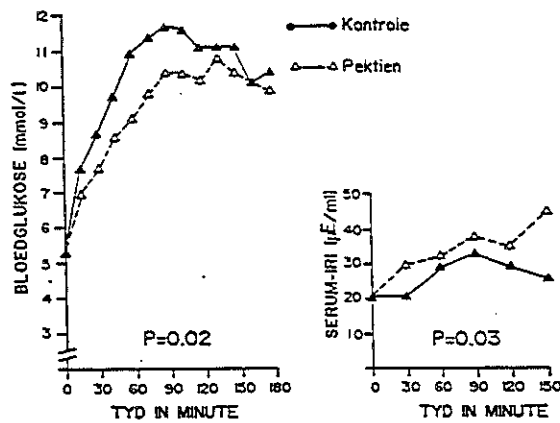
FIGUUR 9.2 DIE INVLOED VAN PEKTIE OP BLOEDGLUKOSE EN SERUMIMMUNOREAKTIEWE INSULIEN TYDENS ORALE GTT

GTT: glukosetoleransietoetse

Kontrolle: 1 g glukose/kg liggaamsgewig opgelos in 250 ml water en per maagbuis toegedien

Pektien: soos kontrolle plus 10 g 250 grade pek-tien met glukose-oplossing gemeng

IRI: immunoreaktiewe insulien



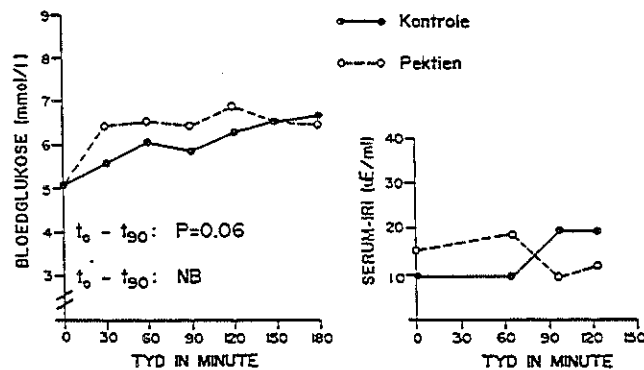
FIGUUR 9.3 DIE INVLOED VAN PEKTIEEN OP BLOEDGLUKOSE EN SERUMIMMUNOREAKTIEWE INSULIEN TYDENS INTRAVENEUSE GTT

GTT: glukosetoleransietoetse

Kontrole: n 5%-dekstrose-oplossing teen n tempo van 1.91 ml/min vir 180 min geïnfuseer

Pektien: soos kontrole, plus 10 g 250 grade pektien in 250 ml water, 10 min voordat die glukose-infusie begin is, per maagbuis toegedien

IRI: immunoreaktiewe insulien

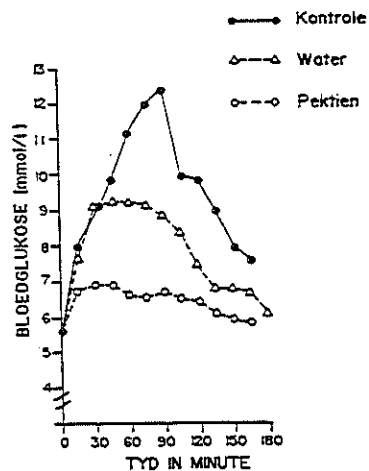


FIGUUR 9.4 DIE INVLOED VAN PEKTIEEN OP BLOEDGLUKOSE EN SERUMIMMUNOREAKTIEWE INSULIEN SONDER GLUKOSETOEDIENING

Kontrole: narkose (Sagatal®) alleen

Pektien: dieselfde hoeveelheid narkose, maar 10 g 250 grade pektien, opgelos in 250 ml water, per maagbuis toegedien

IRI: immunoreaktiewe insulien



FIGUUR 9.5 DIE INVLOED VAN PEKTIE EN WATER OP BLOEDGLUKOSEVLAKKE TYDENS 'N INTRAVENEUSE GTT

Kontrolle: 'n 5%-dekstrose-oplossing is vir 180 min teen 'n tempo van 1.91 ml/min geïnfuseer

Water: 250 ml water per maagbuis toegedien voordat met glukose-infusie begin is

Pektien: 10 g 250 grade pektien in 250 ml water per maagbuis toegedien voordat met glukose-infusie begin is

BESPREKING

Die afwesigheid van 'n pektieneffek tydens die vinnige intraveneuse glukose-inspuiting mag 'n aanduiding wees dat die effek van pektien 'n fisiologiese verskynsel is wat nie tydens die uitermate hoë bloedglukosekonsentrasies wat in hierdie spesifieke eksperiment bereik is waargeneem kan word nie.

Die waarneming dat pektien se teenwoordigheid tydens 'n stadige intraveneuse glukose-infusie bloedglukosekonsentrasies verlaag het, kan waarskynlik aan die verhoogde insulienvlakke wat tydens hierdie eksperiment voorgekom het, toegeskryf word. Die verhoogde insulienvlakke beteken dat die teenwoordigheid van die pektienoplossing in die spysverteringskanaal, insuliensekresie gestimuleer het. Twee meganismes is moontlik, naamlik via die vrystelling van die insulienotropiese GI-hormone, soos gastriese inhibeerpeptied (GIP) of via 'n stimulering van senuweereseptore in die spysverteringskanaal. Hierdie reseptore vorm 'n deel van 'n senuweerefleks wat die sekresies van die pankreas beïnvloed (Miller, 1981).

Dit is interessant dat pektien nie hierdie effek tydens euglukemie in die afwesigheid van 'n glukose-infusie gehad het nie (figuur 9.4). Dit is bekend dat GIP net insuliensekresie tydens hiperglukemie stimuleer (Brown & Otte, 1979). Dit is dus moontlik dat pektien as 'n fisiese of meganiese stimulus vir die vrystelling van insulienotropiese hormone gedien het, wat net tydens hiperglukemie die pankreas tot insuliensekresie stimuleer. Die konsep dat voedsel as meganiese stimulus vir GIP-sekreterende selle kan dien, is nie nuut nie. Takemura et al. (1982) het in proefpersone met totale of gedeeltelike gastrektomieë aangetoon dat die direkte kontak van voedsel met GIP-sekreterende selle 'n sterk meganiese of chemiese stimulus vir GIP-vrystelling is.

Die feit dat water alleen ook bloedglukosekonsentrasies tydens 'n intraveneuse GTT kon verlaag (figuur 9.5) toon egter dat die absorpsie van water ook tot die effek van die pektienoplossing kon bydra.

'n Moontlike effek van asetaat, butiraat en propionaat, die absorbeerbare afbraakprodukte van dieetvesel in die kolon (Cummings & Branch, 1986) kan nie uitgesluit word nie. Dit is moontlik dat pektien binne twee uur die kolon van 'n 24-uur gevaste hond kon bereik en dit is in skape aangetoon dat propionaat en butiraat insuliensekresie stimuleer (Brockman, 1982). Die afwesigheid van 'n pektieneffek sonder 'n glukose-infusie, laat egter die vermoede ontstaan dat die waargenome insuliensekresie tydens die intraveneuse GTT deur insulienotropiese

hormone gemedieer is. Nog 'n moontlikheid is dat die pektienoplossing absorbeerbare kontaminante kon bevat wat GI-hormoonsekresies kon stimuleer. Alhoewel 'n suiwer pektien gebruik is, mag dit galakturoonsuurpolimeersykettings van neutrale suikers soos arabinose en galaktose bevat (Southgate, 1976) wat tot die waargenome effekte kon bydra.

GEVOLGTREKKING

Dit blyk uit die resultate dat pektien, 'n jelveselkomponent, moontlik teenoorgestelde effekte op insuliensekresie mag hê, afhangende van die teenwoordigheid van absorbeerbare nutriënte in die spysverteringskanaal. Wanneer pektien saam met glukose, 'n sterk stimulant vir die sekresie van insulienotropiese GI-hormone, in die kanaal voorkom, vertraag dit glukose-absorpsie, GI-hormoonvrystelling en inhibeer dit insuliensekresie. Wanneer pektien saam met water in die kanaal voorkom, stimuleer dit insuliensekresie, moontlik omdat dit as 'n fisiese stimulant vir GI-hormoonsekreterende selle of senuweereseptore optree. Dit wil ook voorkom asof die absorpsie van water as stimulant vir insulienotropiese GI-hormone kan dien. Die stimulerende effek van pektien op insuliensekresie word waarskynlik oorheers deur die inhiberende effek daarvan wanneer pektien saam met glukose of 'n maaltyd ingeneem word. Dit blyk dus dat die effek van pektien, en moontlik ook van ander jelvormende dieetveselkomponente op insuliensekresie, deur die samestelling van die inhoud van die spysverteringskanaal beïnvloed gaan word.

HOOFSTUK 10

GESAMENTLIKE BESPREKING, GEVOLGTREKKINGS EN AANBEVELINGS

10.1 BESPREKING

Die doel van hierdie studie was om die fisiologiese gevolge van 'n verhoogde of verlaagde dieetveselinname, en veral die invloed van dieetvesel op die stollingsfaktore van bloed, te ondersoek. 'n Studie oor die fisiologiese effekte van dieetvesel betrek noodwendig 'n wye veld, omdat dieetvesel 'n groot verskeidenheid liggaamsfunksies beïnvloed en nie een van die effekte totaal van die ander geïsoleer kan word nie.

Die akkuraatheid en herhaalbaarheid van die verskillende tegnieke wat gebruik is om die onderskeie parameters in die verskillende studies te bepaal, soos gemeet aan die korrekte waardes wat met eksterne standaarde verkry is, die ooreenstemming van parameters soos fibrinogeenkonsentrasies en trombientyd en die lae koëffisiënt van variasies wat verkry is, was bevredigend. Met die gebruik van die Fibrintimer® en reagentse van Behring Instituut (Marburg, Wes-Duitsland) kon daar tussen normale, hiperkoaguleerbare en hipokoaguleerbare plasmas onderskei word. Omdat die Fibrintimer® 'n klein draagbare apparaat is, is dit veral geskik gevind in die onderskeie veldstudies.

Die onderskeie projekte in die studie het baie van die reeds bekende effekte van dieetvesel op die koolhidraat- en lipiedmetabolisme bevestig. Dit het egter ook verskeie ander nuwe bydraes tot kennis oor die invloed van dieetvesel op die funksie van die liggaam gelever. Van hierdie bydraes is reeds gepubliseer of op kongresse voorgedra en word in bylaag 4 aangetoon. Die verklarings van die effekte, en moontlike meganismes waardeur die effekte tot stand kon kom, asook die voordele

wat die effekte vir die mens inhou, is reeds in die onderskeie projekte bespreek. Die nuwe bydraes van die studie sal vervolgens opgesom word, waarna die betrokkenheid van dieetvesel as sodanig by die stolling van bloed geëvalueer sal word.

Nuwe bydraes

Die studie het gelei tot die ontwikkeling, toetsing en gebruik van 'n vraelys wat die gebruiklike nutriëntinnames van die verskillende bevolkingsgroepe in Suid-Afrika bevredigend kan meet. Soos in hoofstuk 3 vermeld is, word die vraelys reeds deur verskeie navorsingsgroepe gebruik.

Die studie met die swartproefpersone het getoon dat verwestering van die dieet, soos gekenmerk deur 'n verlaagde inname van dieetvesel en askorbiensuur en 'n verhoogde inname van vet en sukrose, met verhoogde plasmafibrinogeen en faktor IX-aktiwiteit, asook met verkorte protrombientyd en geaktiveerde parsiele tromboplastientyd geassosieer word. Die studie met die kleurlingproefpersone het getoon dat 'n verlaagde dieetveselinname en verhoogde sukrose-inname waarskynlik 'n belangrike rol in die verhoogde fibrinogeenkonsentrasies wat by hierdie proefpersone waargeneem is, gespeel het.

Die studie met die diabetiese proefpersone, wat as model van verhoogde stollingsfaktore gedien het, het getoon dat die inname van die HVHKLVD-dieet glukosebeheer van die proefpersone, soos gemeet aan verlaagde HbA_{1c}-vlakke en verlaagde medikasiebehoefte, verbeter het. Hierdie verbetering is met 'n verlengde stoltyd van bloed, verlaagde fibrinogeenkonsentrasie en 'n verlaagde aktiwiteit van sommige van die ander stollingsfaktore in plasma geassosieer. Die HVHKLVD-dieet het totale serumproteïenvlakke van die proefpersone laat daal en albumienvlakke verhoog, wat waarskynlik saam met die verlaging in fibrinogeen, die viskositeit van die proefpersone se bloed verminder het. Die veranderinge in fibrinogeen en totale proteïen het betekenisvolle korrelasies met die verandering in dieetveselinname vertoon.

'n Belangrike waarneming wat in die studies met die swart- en kleurlingproefpersone gemaak is, is dat 'n gebruikelike hoë cholesterolinname, teen die agtergrond van 'n lae- en matige vetinname, geen waarneembare nadelige invloed op serumcholesterol en die verspreiding van cholesterol tussen die verskillende lipoproteïenfraksies gehad het nie.

Die bobbejaanstudie het getoon dat konjak-glukomannan (K-GM), 'n jelvormende dieetveselkomponent, plasmafibrinogeenvlakke en faktor X-aktiwiteit van bobbejane verlaag het. Dieselfde studie het ook getoon dat K-GM 'n doeltreffende hipocholesterolemiese middel by bobbejane op 'n Westerse tipe dieet is, en dat jelvormende dieetveselkomponente nie net 'n akute effek nie, maar ook 'n voordelige langtermyn effek op die glukosetoleransie van bobbejane het.

Die studie met die honde, waar die invloed van pektien op orale- en intraveneuse glukosetoleransies vergelyk is, het getoon dat jelvormende dieetveselkomponente insuliensekresie waarskynlik deur meer as een meganisme beïnvloed. Bykomend tot die bekende inhiberende effek op insuliensekresie wat dit waarskynlik as gevolg van 'n verlaagde GLP-sekresie tydens 'n vertraagde glukose-absorpsie het, het dié studie aanduidings verskaf dat dieetvesel moontlik as fisiese stimulus vir of hormoonsekreterende selle of sensuere reseptore in die spysverteringskanaal kan dien.

Die resultate wat met vitamien B₆-metings verkry is, was insiggewend. Alhoewel daar nie 'n betekenisvolle verwantskap tussen B₆-inname en plasma-PLP- en PL-vlakke gedemonstreer kon word nie, het die groepe met die laagste innames ook die laer bloedvlakke gehad. Dat B₆-inname nie die enigste parameter is wat PLP- en PL-vlakke beïnvloed het nie, het geblyk uit die nog laer vlakke van die kleurlinge wat die grootste suikrose-innames (uitgedruk as % van totale energie-inname) gehad het en die verlaagde vlakke wat by die diabetiese proefpersone waargeneem is. Plasma-PLP- en PL-vlakke het positiewe korrelasies met HDL-C en negatiewe korrelasies met plasmafibrinogeen en faktor VII-verhouding.

vertoon, wat die hipotese, dat verlaagde B₆-status 'n aanduider van die risiko vir KHS mag wees, ondersteun.

In al die studies waar serumminerale gemeet is, kon geen nadelige effek van 'n verhoogde dieetveselinname op die serumkonsentrasies van yster, kalsium en magnesium waargeneem word nie.

Die studie het gelei tot die ontwikkeling van twee dieetveselsupplemente wat waarskynlik in die toekoms kommersieël beskikbaar gaan wees.

Dieetvesel en bloedstolling

Die studies met die diabetiese en kleurlingproefpersone het getoon dat dieetvesel nie bloeitye en dus waarskynlik nie plaatjiefunksie, beïnvloed het nie. Die twee stollingsfaktore wat tans as risikofaktore vir KHS beskou word en wat vervolgens in meer besonderhede bespreek sal word, is verhoogde fibrinogeenvlakke en faktor VII-koagulantaktiwiteit (Meade et al., 1986).

Die onderskeie studies waarin fibrinogeen gemeet is, het getoon dat 'n verlaagde dieetveselinname en 'n Westerse tipe dieet met verhoogde plasmafibrinogeenkonsentrasies geassosieer is. Die betekenisvolle korrelasie tussen verlaging in fibrinogeenvlakke en verhoging in dieetveselinname wat in die diabetestudie verkry is, en die laer fibrinogeenkonsentrasies van die K-GM-bobbejane in vergelyking met die kontrolebobbejane, het getoon dat dieetvesel as sodanig die konsentrasie en dus waarskynlik die sintese van fibrinogeen beïnvloed. Die verhoogde dieetveselinname en verlaagde plasmafibrinogeenvlakke is met 'n verhoogde insuliensensitiwiteit, soos gemeet aan of verlaagde HbA_{1c}-vlakke of verbeterde glukosetoleransie, en gelyktydige verlaagde medikasiebehoefte deur die diabetiese proefpersone of 'n verlaagde insulienrespons by die bobbejane, geassosieer. Dit verskaf indirekte bewyse dat insulien moontlik 'n beherende invloed op fibrinogeensintese, direk, of moontlik as gevolg van metaboliese veranderinge en verlaagde VVS-produksie uitoefen, soos in hoofstuk 2.5 uiteengesit is. Die meganisme waardeur insulien hierdie effek bewerkstellig sal waarskynlik

net met gevorderde biochemiese tegnieke op geïsoleerde hepatosiete in kulture ondersoek kan word. Die betrokkenheid van sirkulerende VVS op fibrinogeensintese behoort veral ondersoek te word. Die kettinglengtes van VVS mag moontlik belangrik wees.

Fibrinogeen is 'n akute-fase proteïen (Koj, 1974). Die moontlikheid dat fibrinogeenvlakke by die diabetiese proefpersone as gevolg van veelvuldige klein infeksies verhoog was, en as gevolg van 'n verbetering van die infeksies tydens beter glukosebeheer op die HVHKLVD-dieet verlaag het, is in hoofstuk 6 genoem en moet ook hier oorweeg word. Argumente ten gunste van hierdie verklaring vir dieetvesel se effek op fibrinogeenvlakke, is die dramatiese dalings wat by dié diabetiese proefpersone met die baie hoë waardes voorgekom het, en moontlik ook die veranderinge in faktor VIII, 'n ander akute-fase proteïen (West, 1985), wat by die IDDM-proefpersone dieselfde patroon as veranderinge in fibrinogeen gevolg het.

Aan die ander kant is die waarneming van veral verskille in plasmafibrinogeen by die kontrole en K-GM-bobbejane, 'n bewys dat dieetvesel fibrinogeenvlakke deur 'n meer direkte meganisme kan beïnvloed. Die studie met die swart plaasarbeiders het ook aanduidings verskaf dat die dieet, onafhanklik van 'n akute-fase effek, plasmafibrinogeen beïnvloed.

Die studie met die diabetiese- en swartproefpersone het getoon dat dieetveselinname as sodanig, waarskynlik min of geen invloed op faktor VII-koagulantaktiwiteit gehad het. Indien 'n Westerse tipe dieet wel faktor VII-aktiwiteit beïnvloed, het die lae vetinname van die swartproefpersone en hul besondere lae serumlipiedwaardes, hul moontlik teen 'n verhoging van faktor VII tydens verwestering van die dieet beskerm. Die moontlikheid dat swartes geneties lae of "normale" faktor VII-konsentrasies het, kan egter nie uitgesluit word nie. Die vermoede dat verhoogde vetinname en gevolglike verhoogde serumlipiede met verhoogde faktor VII-aktiwiteit geassosieer word en wat ook deur Miller et al. (1986a) aangetoon is, word verder versterk deur die waarneming dat faktor VII-aktiwiteit en serumlipiede by veral die NIDDM-proefpersone

parallel verander het. Dalaker et al. (1985) het 'n betekenisvolle positiewe korrelasie tussen serumtriasielgliserole en 'n verhoogde faktor VII-fosfolipiedkompleks by pasiënte met KHS gerapporteer. Alhoewel die abnormale fosfolipiedkompleks nie in die huidige studie gemeet is nie, mag dit die gebrek van 'n volgehoue betekenisvolle effek van die HVHKLVD-dieet op die faktor VII-aktiwiteit van die hipertriglisieriedemiese diabetiese proefpersone in dié studie verklaar.

Die studie het duidelike aanduidings verskaf dat faktor IX-en X-aktiwiteit (en moontlik ook faktor XI) deur dieetveselinname beïnvloed is. Die moontlikheid dat dieselfde meganismes die sintese van hierdie faktore en fibrinogeen beheer behoort ondersoek te word. Die waarneming dat van die stollingsinhibeerders by die diabetiese proefpersone aanvanklik saam met fibrinogeen verhoog was en tydens die HVHKLVD-dieet saam met fibrinogeen verlaag het, laat die vermoede ontstaan dat beheer van sintese oor hierdie faktore ook gekoppel kan wees. Dit word bevestig deur Liang & Grieninger (1981) se waarneming dat volgehoue blootstelling van hepatosiete aan hoë insulienkonsentrasies, fibrinogeen- én plasminogeensintese verhoog het.

10.2 GEVOLGTREKKINGS

Die gevolgtrekkings uit die resultate van die onderskeie studies is reeds aan die einde van elke studie gemaak. Die gesamentlike gevolgtrekking is dat dit blyk dat 'n Westerse tipe dieet verhoogde plasmafibrinogeenvlakke mag veroorsaak, en dat 'n verhoogde inname van dieetvesel fibrinogeenvlakke en ook dié van ander stollingsfaktore, kan verlaag. Die meganismes waardeur hierdie effekte gemedieer word is nog onduidelik. Daar is aanduidings dat insulien, hetsy direk as gevolg van 'n onderdrukkende effek op die sinteseproses, of indirek as gevolg van metaboliese effekte, die sintese van sommige stollingsfaktore mag beïnvloed. 'n Verhoogde dieetveselinname vertraag glukose-absorpsie, verminder insuliensekresie, verhoog insuliensensitiwiteit, verleng die

absortiewe fase en verminder waarskynlik die vorming van VVS. Die fermentasie van dieetvesel in die dikderm veroorsaak verder dat kortkettingvetsure geabsorbeer en na die lewer vervoer word, waar propioonsuur soortgelyke effekte as insulien uitoefen (Anderson & Bridges, 1981). Dit mag gesamentlik moontlik die waargenome voordelige effek van 'n verhoogde dieetveselinname op konsentrasies van plasmafibrinogeen en sommige van die ander stollingsfaktore verklaar. Die studie het dus die hipotese dat dieetvesel bloedstolling as gevolg van 'n effek op sommige plasmastollingsfaktore beïnvloed, bevestig.

Bykomend tot die bydrae wat die studie tot kennis oor die fisiologiese gevolge van 'n verhoogde dieetveselinname, en oor sommige van die faktore wat die plasmakonsentrasies van stollingsfaktore beïnvloed, gelewer het, het die studie 'n besondere belangrike praktiese toepassing. Dit het naamlik getoon dat persone hul risiko vir KHS as gevolg van verhoogde stollingsfaktore, mag verhoog wanneer 'n laevesel, Westerse tipe dieet gevolg word. Die resultate van die studie lewer 'n sterk argument ten gunste van aanbevelings dat persone met 'n risiko vir KHS hul dieetveselinname behoort te verhoog.

Die onmiddellike vraag is hoeveel dieetvesel en watter soort dieetvesel aanbeveel moet word. Bingham (1985) wys in 'n resente oorsig daarop dat Britte se dieetveselinname van tussen 37 en 47 g/dag in 1860 na ongeveer 23 g/dag in 1970 gedaal het. Dit stem ooreen met die 23 g/dag wat Davies et al. (1985) vir omnivore rapporteer. Dieselfde outeur noem dat vegetariërs daaglik ongeveer 37 g inneem, en vegans 47 g. Daar is geen inligting beskikbaar oor hoeveel dieetvesel oor 'n langtermyn benodig word om die mens teen Westerse siektes te beskerm nie. Die National Advisory Committee on Nutrition Education (1983), beveel aan dat Britte hul dieetveselinname geleidelik na 30 g/dag en later na 35 g/dag moet verhoog. Dit sal waarskynlik beter wees om 'n aanbeveling op grond van energie-inname te maak. 'n Waarde van 4 tot 6 g/1000 kJ is prakties moontlik, en het in die studie met die diabetiese proefpersone geen nadelige effekte gehad nie.

Té hoëveseldiëte mag die verteerbaarheid en absorpsie van ander nutriënte benadeel (Kaur et al., 1985) en ook energie-inname van groeiende kinders in gevaar stel. Dit is dus verstandig, om soos met al die ander nutriënte, 'n matige gebalanseerde inname aan te beveel.

Die inname van 'n natuurlike hoëveseldieet wat beide oplosbare en onoplosbare dieetveselkomponente, asook addisionele vitamienes en minerale voorsien, moet aanbeveel word. Hierdie studie het egter getoon dat dieetveselsupplemente met sukses gebruik kan word in gevalle waar 'n hoëveseldieet onaanvaarbaar of onprakties is. Die hoeveelhede en vorm waarin supplemente toegedien is, het min of geen nuwe-effekte tot gevolg gehad nie.

10.3 AANBEVELINGS

Verskeie waarnemings wat indringende vrae laat ontstaan het en wat verdere ondersoek regverdig, is tydens die verloop van die studie gemaak. Die waarnemings wat reeds tot verdere navorsing gelei het, was onder andere die volgende:

- * Die eerste is die meganisme waardeur dieetvesel die sintese en/of aktiwiteit van stollingsfaktore beïnvloed. 'n Projek wat hierdie vraag probeer beantwoord, en wat veral die betrokkenheid van propioonsuur ondersoek, is in samewerking met dr. John Cummings van die Dunn Clinical Nutrition Centre, Cambridge, beplan, en word tans deur mev. C.S. Venter uitgevoer.
- * Die tweede is die vraag of swart diabetes mellitus pasiënte dieselfde hiperkoaguleerbare staat, en veral die verhoogde faktor VII-aktiwiteit as blanke diabetiese pasiënte het en of 'n verhoogde dieetveselinname dieselfde voordelige effekte by hierdie pasiënte sal hê. 'n Projek wat hierdie probleem ondersoek is in samewerking met dr. Jim Mann van Oxford Universiteit beplan en sal deur mej. N. Silvis uitgevoer

word. In hierdie studie sal veranderinge in immunoglobuliene ook gemeet word.

- * Die derde vraag is of die waargenome lae-normale faktor VII-waardes van die swartproefpersone aan genetiese of dieetfaktore toegeskryf kan word. Mej. P. van Jaarsveld het reeds begin om hierdie probleem te ondersoek.
- * Die vierde is 'n waarneming wat tydens die toetsing van die frekwensievraelys by swart vroue en ook in die studie met die swart mans gemaak is, naamlik dat hierdie swartes 'n veel laer as die verwagte dieetveselinname gehad het. Sommige van die nadelige effekte van 'n lae dieetveselinname is nie by hierdie persone waargeneem nie. Dit is bekend dat 'n gedeelte van die stysel wat in die dieet voorkom, α -amilase-afbraak in die dunderm weerstaan en in die dikderm na kortkettingvetsure gefermenteer word (Englyst & Cummings, 1985). Dit is ook bekend dat swartes dikwels mieliepap, hul stapelvoedsel, koud eet. Afkoeling van mieliestysel na die gaarmaakproses mag die stysel weerstandbiedend teen α -amilase-aktiwiteit maak. Dit mag beteken dat hierdie stysel as gevolg van fermentasie in die dikderm, tot sommige van die fisiologiese effekte van dieetvesel bydra. Hierdie moontlikheid sal deur mnr. W. Basson ondersoek word.
- * Die waarneming dat 'n gebruikelike hoë cholesterolinname nie serumcholesterolvlakke van swartes op 'n laevetdieet, en van kleurlinge op 'n matigevetdieet nadelig beïnvloed het nie, het die vraag laat ontstaan wat die reaksie van blankes op 'n gebruikelike hoë cholesterolinname gaan wees. Hierdie probleem sal in Mei 1987 deur die Voedingsnavorsingsgroep van die PU vir CHO ondersoek word.
- * Uit die literatuurstudie het dit geblyk dat die invloed van 'n verhoogde dieetveselinname op die vertering, absorpsie en metabolisme van proteïene en aminosure grootliks onbekend is. Die akute effek van 'n jelvormende dieetveselkomponent op die absorpsie

van aminosure, sal in 1987 in samewerking met die Departement Chemiese Patologie van die Universiteit van Pretoria ondersoek word.

- * Die waargenome korrelasies tussen plasma-PLP- en PL-vlakke en fibrinogeen en faktor VII, verdien aandag. Cunnane et al. (1984) het aangetoon dat piridoksien moontlik benodig word vir die desaturasie van linoleiensuur en die verlenging van gamma-linoleiensuur en dat dit ook betrokke mag wees by essensiële vetsuuromsat tussen triasielgliserole en fosfolipiede. 'n Piridoksiengebrek mag volgens hulle, 'n sekondêre essensiële vetsuurgebrek veroorsaak. Die moontlikheid dat vitamien B₆ langs hierdie weg fibrinogeensintese mag beïnvloed, behoort verder ondersoek te word. Aspekte van essensiële vetsuuriname en prostaglandienmetabolisme sal in die beplande studie met swart diabetes mellitusproefpersone aandag geniet.

BEDANKINGS

Die eksperimentele werk wat in hierdie proefskrif gerapporteer word, was spanwerk. My opregte dank aan my kollegas wat behulpsaam was met die uitvoer van die projekte. Hulle was Christine Venter, Nelly Silvis, Isabel Odendaal, Johan de Jager, Nelia Barnard, Salomé H. Kruger, Tertia van Eeden, Chris van Ryssen, Hugo Huisman, Beatra Jordaan en Paul Schutte.

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

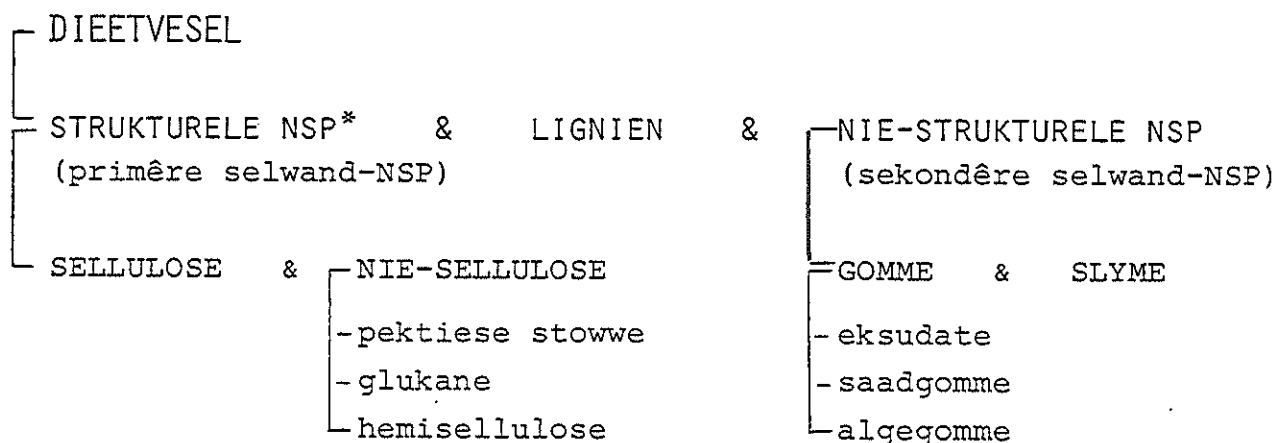
- * Prof. N.T. Malan was as promotor opgetree het.
- * Prof. A.P. Lötter wat as hulppromotor opgetree het en die dieetveseltablette vervaardig het.
- * Prof. P.J. Pretorius wat as departementshoof van Fisiologie, fasiliteite vir die uitvoer van die eksperimentele werk beskikbaar gestel het.
- * Proff. C.J. Reinecke en P. van Eldik, dekane van die Fakulteit Natuurwetenskap, en die Komitee vir Buitelandse Betrekkinge van die PU vir CHO, wat fondse beskikbaar gestel het om van die navorsingsresultate op internasionale kongresse voor te dra.
- * My vader, T.F. Martins, wat fondse beskikbaar gestel het om verskeie navorsingslaboratoriums en -instansies in Brittanje en Europa te besoek.
- * Dr. Y. Kelfkins en susters N. Barnard en E. Stoker vir die neem van bloedmonsters by proefpersone.

- * Dr. J.B. Ubbink van die departement Chemiese Patologie, Universiteit van Pretoria, vir die bepaling van piridoksaal en piridoksaal-5'-fosfaat in plasma- en serummonsters.
- * Prof. H.S. Steyn en mev. S. Uys van die Statistiese Konsultasiediens van die PU vir CHO wat met die statistiese verwerkings behulpsaam was.
- * Die personeel van die Proefdiersentrum van die PU vir CHO vir hulp met die versorging van die proefdiere.
- * Die personeel van die Ferdinand Postma Biblioteek van die PU vir CHO vir hulle uitnemende dienste.
- * Die Buro vir Navorsing van die PU vir CHO vir geldelike steun.
- * Die Suid-Afrikaanse Suikervereniging vir 'n geldelike toekenning om die diabetestudie uit te voer.
- * Die Suid-Afrikaanse Eierraad vir 'n geldelike toekenning om die studies op die eiereters uit te voer.
- * Die Kellogg Company van Amerika vir 'n vliegkaartjie na Engeland om die XIIIe internasionale voedingskongres in 1985 by te woon.
- * Die Suid-Afrikaanse Droëboneraad, Leeudoringstad Rollermeule, Tiger Oats, Suid Afrika, en mej. L. Greyvenstein vir die skenking van hoë-veselprodukte vir die diabetestudie.
- * Nandilene Agencies, Suid-Afrika, vir die skenking van Mannan Life® Dietary Fiber en Vesta Medicines, Suid-Afrika vir die skenking van Royle Fibre® en Konjak-glukomannan.
- * Alida van der Westhuizen vir die bekwame wyse waarop sy die tikwerk en tegniese versorging van die proefskrif behartig het.

- * Nelly Silvis vir die rekenarisering en tegniese versorging van die tabelle.
- * Henriëtte Swart vir die grafiese werk.
- * Prof. D.P. Wissing wat die taalversorging van die proefskrif behartig het.
- * My gesin, Ig, Jan en Hattie, wat my die tyd gegun het om die studie uit te voer.

BYLAAG 1

INDELING VAN DIEETVESEL (aangepas uit : Jacqumain, 1984; Southgate 1979; Southgate & Englyst, 1985)



* NSP: nie-stysel-polisaggariëde

Sellulose, die mees wydverspreide molekule in die natuur, is 'n lineêre polimeer van β 1-4 gebonde glukose-eenhede wat nie deur amilase afgebreek kan word nie. Dit het 'n molekulêre massa (MM) van 5×10^4 tot 2.5×10^5 . Sellulose is in die plantselwand as mikrofibrille teenwoordig. Waterstofbande kom tussen die dig-verpakte parallelle kettings voor. Sellulose is onoplosbaar in water en word dikwels die onoplosbare dieetveselkomponent genoem.

Pektiese stowwe

Die pektiese stowwe bestaan hoofsaaklik uit ramnagalakturonane en arabinogalaktane. Die ramnagalakturonane bestaan uit 'n polimeer van

gedeeltelike gemetoksileerde galakturoonsuurresidu's wat met ramnose afgewissel, en met α 1-4-bande gebind word. Galaktose- en arabinosesykettings kom voor, maar omdat die sykettings maklik gehidroliseer word, word dit selde in kommersiële pektienpreparate aangetref. Arabinogalaktane is hoogsvertakte β 1-4 of 1-3-D-galaktopiranosiedeenhede in die hoofketting en arabinosiede in die sykettings. Die ramnogalakturonane en arabinogalaktane vorm die tipiese matriks-polisaggaries van die parenchiemweefsel van onvolwasse plante en kom veral in groente en vrugte voor. Hulle is wateroplosbaar, vorm jels en bind met divalente ione.

Glukane

Die β -glukane is vertakte strukture wat uit β 1-3 en β 1-4-glikopiranosiedes bestaan. Dit kom in grane, veral hawer en gort, voor. Dit is wateroplosbaar en vorm gomagtige oplossings.

Hemisellulose

Daar kom 'n groot verskeidenheid neutrale en suur-hemisellulose stowwe in assosiasie met sellulose in plantselwande voor, wat hoofsaaklik uit 'n raamwerk van β 1-4-piranosiedes bestaan. Pentosane en heksosane met sykettings van arabinose, galaktose of glukoronsuur kan voorkom. Voorbeelde is die galaktomannane, glukomannane, galaktoglukomannane, xilane en xiloglukane. Sommige van hierdie stowwe is onoplosbaar in die natuurlike vorm, maar word oplosbaar na ekstraksie uit die plantselwand. Die mannane is 'n stoorvorm van koolhidrate van baie plante, soos peulgroente, en kan in verdikte selwandstrukture gestoor word. Sommige van hierdie komponente het ook jelvormende eienskappe.

Gomme en slyme

Hierdie NSP kom in plantvoedsels voor maar is nie deel van die plantselwand nie. Sommige is planteksudate, terwyl ander as stoorpolisaggariedes funksioneer. Hulle is komplekse heteroglikane met vertakte strukture. Voorbeelde is galaktan, glukuronomannan, galaktomannan, xilan en xiloglukan. Galaktan of gom-arabica bestaan uit D-galaktopiranosiel 1,3- en 1,6-eenhede met L-arabinofuranosiel- en L-ramnopiranosielsykettings. Galaktomannan bestaan uit D-mannopiranosieleenhede met D-galaktopiranosielsykettings en is die hoofbestanddeel van sprinkaanboontjiegom en guargom. Agar-agar wat van alge verkry word, bestaan uit agaropektien en agarose wat uit α -D-galaktopiranosie - (1-4)-3,6-anhidro α -galaktose-eenhede opgebou is.

As gevolg van hul taai, gomagtige, jelvormende en viskositeitseienskappe, word baie van die gomme en slyme in die voedselindustrie as emulgeer- en stabiliseermiddels gebruik. Southgate & Englyst (1985) klassifiseer dieetveselkomponente wat as voedselbyvoegings gebruik word in 'n aparte klas en plaas pektiene, galaktomannane, gomme, algal-polisaggariedes en xantan in hierdie klas.

'n Dieetveselkomponent wat selde in handboeke genoem word, is konjak-glukomannan, 'n jelveselkonsentraat wat uit die tubers van *Amorphophallus konjac* (K.Koch) geëkstraheer word. Dit bestaan uit 'n lineêre polimeer van mannose en glukose in 'n 1:1 tot 2.4:1 verhouding (Southgate, 1976). Dit word al vir eeue in Japan as 'n voedsel, konnyako, gebruik (Ebihara et al., 1981) en het in vergelyking met ander jelveselpreparate, 'n besondere hoë viskositeit (Vorster et al., 1985).

As gevolg van die publisiteit oor die beweerde gesondheidsvoordele van dieetvesel, het verskeie kommersiële veselpreparate die afgelope paar jaar op die mark verskyn. Hierdie isolate of konsentrete kan in drie groepe verdeel word, naamlik dié wat hoofsaaklik uit sellulose, gewoonlik koringsemels, bestaan, dié wat hoofsaaklik uit jelvormende komponente soos agar, guargom, pektien en glukomannan bestaan, en dié wat 'n mengsel bevat. Die doseervorms van hierdie preparate wissel van 'n poeier wat met 'n vloeistof gemeng of oor voedsel gestrooi kan word, tot kapsules of tablette. Dieetveselinname kan dus verhoog word deur meer

natuurlike voedsel met 'n hoë veselinhoud, of veselverrykte produkte te eet, of vesel isolate of konsentrete as voedselaanvullings te gebruik.

BYLAAG 2

FREKWENSIEVRAELYS OM GEBRUIKLIKE VOEDSELINNAME TE MEET

Naam: _____ Geslag: _____
Adres: _____ Geboortedatum: _____
Etniese groep: _____ Taal: _____ Datum van opname: _____
Beroep: _____ Beroep van gesin se broodwinner: _____

BEANTWOORD ASSEBLIEF DIE VOLGENDE VRAE:

1. Hoeveel persone eet gewoonlik by die huis? _____
Volwassenes (u ingesluit): _____ 5 tot 16-jariges: _____ 1 tot 4-jariges _____
jonger as 1-jaar: _____
2. Is u op 'n spesiale dieet? (spesifiseer) _____
3. Gebruik u een van die volgende dieetaanvullings? Onderstreep/spesifiseer:
vitamiene(1), tonikums (2), gesondheidskosse (3), liggaamsboumiddels (4),
dieetvesel (5) gewigsverliesmiddels (6), ander (spesifiseer) _____
4. Gebruik u addisionele sout aan tafel?(hoeveel) _____
5. Hoe gereeld eet u kerrievoedsel: (sterk/matig) _____
6. Hoe gereeld gebruik u knoffel en ander kruie? _____
7. Sny u die vet van vleis af voor voorbereiding? _____

HIERDIE VRAELYS HANDEL OOR DIE VOEDSEL WAT U GEWOONLIK EET.

Dui asseblief die hoeveelhede* en die hoeveelheid kere wat u 'n voedsel eet, aan.
As daar meer as een opsie by 'n vraag op u van toepassing is, onderstreep dit wat
van toepassing is, en merk die voedsel en sy hoeveelhede met 'n teken, byvoorbeeld:
boontjies, ertjies, brusselse spruitjies**, sodat die hoeveelhede maklik met
die tipe voedsel in verband gebring kan word.

*Hoeveelhede word as volg aangedui (gebruik simbool in hakkies)
gram (g), koppie (k), teelepel (t), eetlepel (E), milliliters (ml), snye (s),
porsies (p).

Die dikte van snye brood is as volg:

dun: 1 cm en minder
medium: tussen 1 en 2 cm
dik: 2 cm en meer

VOEDSELITEM EN BESKRYWING	Hoeveelheid per keer (k,t ens.)	per dag	kere per week	geëet per maand	nooit/ selde
<u>BROOD/BROODROLLE</u> : Volgraan dun/medium/dik					
Bruin dun/medium/dik					
Wit dun/medium/dik					
ander: broosbrood, provita, matzos, ens.					
<u>PAP</u> : Hawermout, Maltabella, Mielie (slap, styf of putupap)					
<u>GRAANKOS</u> : Pronutro, 'Rice Crispies', Muesli, All Bran, ander:					
Suikerbedekte (bv. 'Sugar Puffs')					
ander:					
<u>SUIKER</u> : (saam met pap of graankos gebruik)					
<u>GRAAN</u> : Rys (Bruin/wit)					
Koring					
Mielierys, stampmielies, heel mielies					
Stampmielies en bone (gee die verhouding)					
<u>PASTA</u> : Noem die tipe, asook gereg bv. noedels, spaghetti bolognaise, macaroni en kaas, ens.					
<u>KOEK EN TERT</u> :					
Soet: Skons, pannekoek, vetkoek, laagkoek, terte, ens.					
Sout: Worsrolletjies, samosas, ens.					
<u>BESKUIT</u> : (noem tipe)					
<u>SKYFIES</u> : (aartappelskyfies, springmielies, ens.)					
<u>NAGEREG</u> : jellies en waterbasisnageregte					
melkbasis bv. kitspoedings en vla					
Gebakte/gestoomde poedings					
<u>LEKKERS</u> : Suiglekkers (noem soort)					
Toffies 'fudge' (noem soort)					
Sjokolade (stafies en blokke) (noem soort)					
<u>KONFYT, HEUNING, STROOP</u> (noem soort)					
<u>BROODSMEER</u> : grondboontjiebotter, 'marmite', vissmeer, ens.					
<u>MELK</u> : As h drank (vars/suur/dikmelk); (vol/afge-room)					
<u>MELKDRANKE</u> : milo, melkskommels, ens.					
<u>MELK</u> : (by tee of koffie, pap of ontbytkosse)					
<u>SUIKER</u> (bygevoeg by tee/koffie)					
<u>POEIERMELK</u> (volroom/afgeroom)					
<u>MENGSELS VAN VARS EN POEIERMELK</u> (noem verhouding)					
<u>INGEDAMPTE OF KONDENSELMELK</u>					
<u>NIE-SUIWEL KOFFIEVERROMERS</u> : bv. 'Cremora'					
<u>KAAS</u> : noem tipe bv. cheddar, soetmelk, ens.					
<u>MAASKAAS/GEROOMDE KAAS</u> : (lae-vet/gewoon)					

VOEDSELITEM EN BESKRYWING	Hoeveelheid per keer (k, t ens.)	kere geëet			
		per dag	per week	per maand	nooit/ selde
ROOM: Vars/'orley whip'					
ROOMYS: (noem soort)					
EIERS: gekook, geaposjeer, gebak (vet of olie)					
omelet, roereiars, soufflés, ens.					
VLEIS: HOEVEEL KEER PER WEEK EET U VLEIS?					
ROOIVLEIS: (spesifiseer gerooster, gebak, ge-					
kook, gebraai; dit sluit gemaalde vleis in)					
Beesvleis (met vet/sonder vet)					
Skaapvleis (met vet/sonder vet)					
Varkvleis/spek (met vet/sonder vet)					
Wors (spesifiseer soort)					
PLUIMVEE: (spesifiseer gerooster, gebak, gekook,					
gebraai)					
ORGAANVLEIS: Afval, lewer, niertjies, ens.					
KOUEN EN GEPROSESEERDE VLEIS					
VLEISPASTEIE EN BREDIES (spesifiseer soort)					
SOUSE EN VLEISEKSTRAK (spesifiseer soort)					
SOUSE: tamatiesous, atjar, bruinsous, ens.					
VIS: bv. Haring, tuna, visvingers, ens.					
(Spesifiseer vars, gevries/geblik en gerooster/ gebak of gestoom)					
SKULPVIS: (spesifiseer)					
GEDROOGDE PEULGROENTES: (bone, erte, lensies.)					
NEUTE (spesifiseer)					
PLANTPROTEÏENPRODUKTE: Toppers, TVP, Sossies, ens.					
SOP: water- of melkbasis (geblik of in pakkies of tuisgemaak). Noem die soort, bv. ertjiesop					
GROENTE: (spesifiseer vars/gevries/geblik)					
HOEVEEL PORSIES GROENTE EET U PER DAG?					
Rou slaagroentes bv. tamatie kropslaai ens.					
Gekookte slaagroentes bv. beet en aspersies					
Groen blaagroentes bv. spinasie ens.					
Groen groentes bv. ertjies, groenbone, ens.					
Uie/tamaties (gekook)					
Geelgroentes, bv. pampoen, wortels, ens. (soet/ sout)					
Wit groentes, bv. blomkool, radyse, ens.					
Groenmielies					
Gemengde groente (soet/sout)					
Eiervrug of sampioene					
Aartappels (gekook, gebak, fyn, aartappelslaai)					
Witsous/kaassous by groente					

VOEDSELITEM EN BESKRYWING	Hoeveelheid				
	per keer (k,t ens.)	per dag	per week	per maand	kere geëet nooit/ selde
<u>VRUGTE:</u> (vars, geblik, gedroog)					
HOVEEL PORSIES VRUGTE EET U PER DAG?					
Appels en pere					
Steenvrugte (perskes, pruime, ens.)					
Sitrusvrugte					
Piesangs					
Koejawels					
Ander (spesifiseer)					
Avokado's of olywe					
Bessievrugte					
Gestoofde of geblikte vrugte (met/sonder suiker)					
Vrugterolle of verglansde vrugte					
<u>VEITE EN OLIES:</u> Op brood, in slaaie, groente, ens.					
Botter					
Margarine: (sag/hard)					
Vet, olie, kaiings, ens.					
Mayonnaise, slaaisous, ens.					
<u>DRANKE:</u>					
Koffie of tee					
Suiker gebruik per koppie					
Vrugtesap (vars, 'liquifruit', ens.; noem soort)					
Ander: koeldranke, bv. Oros, ens.					
Gaskoeldranke ('Coca Cola', 'Lemon Twist', ens.)					
Maghou					
<u>ALKOHOLIESE DRANKE:</u>					
Bantoebier (Tlokwe ens.)					
Bier					
Sherrie, Vermoet, Portwyn, ens. (soet, medium, droog)					
Tafelwyn (medium, soet of droog)					
Spiritualieë, bv. brandewyn, whisky, jenever, ens.					
Likleur (noem soort)					
Mengeldrankies (spesifiseer)					

BYLAAG 3

MAALTYDPLAN VAN DIE HOËVESELDIEET*

Maaltyd	Riglyn vir voedselgroep	Voorbeelde van moontlike ruilings	Hoeveelhede in g		
			Klein	Medium	Groot
Ontbyt (07h00)	Veselkonsentraat (opsioneel)	Oplosbare jeivesel soos glukomannan	1,5	1,5	1,5
	Volgraanontbytkos	Onoplosbare vesel soos semels	5	7	7
		Hawermout-, ongesifte mielie- of maltabellapap; OF onversoete volgraankitspap (rou gewig)	20	35	40
Oggendhappie (10h00)	Meik	Afgeroom (aangemaak)	100	125	150
	Vrug	Lemoen, appel, pomelo, aarbeie, peer, spanspek, waatlemoen, perske, pruime, ens.	100	125	150
	Volgraan	Enige gebak van volgraanmeel: brood, skons, beskuit, muffin, broodbroodjie, ens.	25	50	75
Middagete (13h00)	Smeer	Botter of margarien	5	5	5
	Vuisel	Tamatie, komkommmer, vetvrye maaskaas	30	30	50
		OF groente-ekstrak, vissmeer, ens.	3	3	3
	Meik vir tee	Afgeroom (aangemaak)	30	30	30
	Veselkonsentraat (opsioneel)	Oplosbare jeivesel soos glukomannan	1,5	1,5	1,5
	Proteïengereg	Onoplosbare vesel soos semels	5	7	7
		Maer vleis, vis, hoender, eier, vetvrye kaas	50	80	80
	Volgraan	OF gekookte droë bone, erte of lensies	100	150	200
		Stampkoring, stampmielies, bruinrys of 'n aartappel in die skil gekook	100	150	175
	Groente	Tamatie, komkommmer, blaarslaai, spinasie, alle koolsoorte, ui, aspersie, sampioene, geelwortel, skorsie, groenbone, erte, ens.	200	300	350
	Vrug	Appel, peer, lemoen, papaja, pynappel, nartjie, of soos by ontbyt genoem	100	125	150
	Volgraan	Soos by oggendhappie	25	25	50
Middaghappie (15h00)	Smeer	Botter of margarien	3	5	5
	Meik vir koffie	Afgeroom (aangemaak)	30	30	30
	Veselkonsentraat (opsioneel)	Oplosbare jeivesel soos glukomannan	1,5	1,5	1,5
Aandete (18h00)	Proteïengereg	Onoplosbare vesel soos semels	5	7	7
		Gekookte droë bone, erte of lensies	100	150	200
		OF maervleis, vis, hoender, eier, of 'n lae-vet kaas	50	80	80
	Volgraan	Enige volgraanproduk wat reeds genoem is	50	50	75
	Smeer	Botter, margarien of olie vir slaai	5	5	5
	Vrug of groente	Enige vars vrug of groente wat reeds genoem is	100	100	200
Laataandhappie (22h00)	Volgraan	Soos by oggend- of middaghappie	25	100	100
	Smeer	Botter of margarien	3	5	5
	Meik	Afgeroom (aangemaak)	100	100	100

*Uit: Vorster, 1985

BYLAAG 4

PUBLIKASIES EN KONGRESSE

Die resultate van die eksperimentele werk wat in hierdie proefskrif gerapporteer word, is òf reeds gepubliseer, òf op internasionale kongresse voorgedra. Resultate op kongresse voorgedra, is òf voorgelê vir publikasie, òf reeds aanvaar vir publikasie.

PUBLIKASIES

1. Vorster, H.H. 1986. Die moderne dieetbehandeling van diabetes mellitus. *J. Dietet. Home Econ.*, 14(2):59-64.
2. Vorster, H.H. & de Jager, J. 1984. The effect of the long-term ingestion of konjac-glucomannan on glucose tolerance and immunoreactive insulin values of baboons. *S. Afr. Med. J.*, 65:805-808.
3. 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(4):263-274.
4. Vorster, H.H., Lötter, A.P. & Odendaal, I. 1986. Effects of an oats fibre tablet and wheat bran in healthy volunteers. *S. Afr. Med. J.*, 69:435-438.
5. Vorster, H.H., Silvis, N., Venter, C.S., Van Ryssen, J.C.J., Huisman, H., Van Eeden, T.S. & Walker, A.R.P. 1987a. Serum cholesterol, lipoproteins and plasma coagulation factors in South African blacks on a high egg but low fat intake. *Am. J. Clin. Nutr.*, 46:52-57.

6. Vorster, H.H., Ubbink, J.B., Lötter, A.P. & Steyn, H.S. 1987b. Effects of two new dietary fiber supplements in healthy volunteers on a Western diet. Aanvaar vir publikasie in Nutrition Reports International, Maart 1987.
7. Vorster, H.H., Venter, C.S., Silvis, N., Van Ryssen, J.C.J., Huisman, H., Kotzé, J.P. & Walker, A.R.P. 1987c. Dietary influences on serum lipids and plasma fibrinogen in Eur-African-Malays. Voorgelê aan S. Afr. Med. J..
8. Vorster, H.H., Venter, C.S., Van Eeden, T.S., Silvis, N., Huisman, H., Van Ryssen, J.C.J., Ubbink, J.B. & Walker, A.R.P. 1987d. A high-fibre, high-carbohydrate, low-fat diet for diabetic patients:
 - I. Acceptability and influence on metabolic control, serum proteins and some minerals.
 - II. Influence on serum lipids and plasma pyridoxal and pyridoxal-5'-phosphate.
 - III. Influence on haemostatic variables.

Voorgelê vir publikasie: Diabetologia.

KONGRESSE

1. Vorster, H.H. & Van Ryssen, J.C.J. 1984. Does dietary fibre per se influence secretions of hormones in the entero-insular axis? 1984. Regional Meeting of the International Union of Physiological Sciences. Jerusalem, Israel, 26-31 Augustus, 1984.
2. Vorster, H.H., Walker, A.R.P., Odendaal, I. & Kruger, H.S. 1985. Validation of a dietary intake questionnaire for use in South African inter-ethnic populations. XIII International Congress of Nutrition. Brighton, U.K., 18-23 Augustus, 1985.

3. Vorster, H.H., Venter, C.S., Kruger, H.S., Van Eeden, T.S., Silvis, N., Barnard, N., Van Ryssen, J.C.J., Huisman, H., Kotzé, J.P. & Walker, A.R.P. 1986. Dietary influences on plasma coagulation factors. 2nd International Conference on Diet and Nutrition. Jerusalem, Israel, 14-18 September, 1986.
4. Vorster, H.H., Silvis, N., Van Ryssen, J.C.J., Venter, C.S., Huisman, H., Van Eeden, T.S. & Walker, A.R.P. 1986. Serum cholesterol and lipoproteins of a group of South African Rural Blacks on a habitual high egg intake against the background of a low fat diet. 2nd International Conference on Diet and Nutrition. Jerusalem, Israel, 14-18 September, 1986.

BIBLIOGRAFIE

Aillaud, M.F., Pignol, F., Alessi, M.C., Harle, J.R., Escande, M., Mongin, M. & Juhan-Vague, I. 1986. Increase in plasma concentration of plasminogen activator, inhibitor, fibrinogen, von Willebrand factor, factor VIII:C and erythrocyte sedimentation rate with age. *Thromb. Haem.*, 55(3): 330-332.

Albrink, M.J., Newman, T. & Davidson, P.C. 1979. Effect of high- and low-fiber diets on plasma lipids and insulin. *Am. J. Clin. Nutr.*, 32: 1486-1491.

Albrink, M.J. & Ullrich, I.H. 1986. Dietary fiber, sucrose and serum lipids. (In Vahouny, G.V. & Kritchevsky, D., eds. *Dietary Fiber: Basic and Clinical Aspects*. New York: Plenum Press. p. 323-331.)

Alexander, B., Meyer, L., Kenny, J., Goldstein, R., Gurewich, V. & Grinspoon, L. 1956. Blood coagulation in pregnancy: proconvertin and prothrombin, and the hypercoagulable state. *N. Eng. J. Med.*, 254:358-363.

Almer, L.O. & Nilsson, I.M. 1975. On fibrinolysis in diabetes mellitus. *Acta. Med. Scand.*, 192:101-106.

Almer, L.O., Pandolfi, M. & Nilsson, I. M. 1975. Diabetic retinopathy and the fibrinolytic system. *Diabetes*, 24:529-534.

Andersen, P., Arnesen, H. & Hjermann, I. 1981. Hyperlipoproteinaemia and reduced fibrinolytic activity in healthy coronary high-risk men. *Acta. Med. Scand.*, 209:199-202.

- Anderson, J.W. 1979. High carbohydrate, high fiber diets for patients with diabetes. (In Camerini-Davalos, R.A. & Hanover, B., eds. *Treatment of Early Diabetes*. New York: Plenum Press. p. 263-273.)
- Anderson, J.W. 1980. High-fibre diets for diabetic and hypertriglyceridemic patients. *Can. Med. J.*, 123:975-979.
- Anderson, J.W. 1983. Plant fiber and blood pressure. *Ann. Intern. Med.*, 98:842-846.
- Anderson, J.W. 1986. Dietary fiber in nutrition management of diabetes. (In Vahouny, G.V. & Kritchevsky, D. eds. *Dietary Fiber: Basic and Clinical Aspects*. New York : Plenum Press. p. 343-359.)
- Anderson, J.W. & Bridges, S.R. 1981. Plant fiber metabolites alter hepatic glucose and lipid metabolism. *Diabetes*, 30:133A.
- Anderson, J.W. & Bridges, S.R. 1984. Short-chain fatty acid fermentation products of plant fiber affect glucose metabolism of isolated rat hepatocytes (41958). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 177:372-376.
- Anderson, J.W. & Chen, W.L. 1979. Plant fiber : Carbohydrate and lipid metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.*, 32:346-363.
- Anderson, J.W. & Sieling, B. 1981. High-fiber diets for diabetics : unconventional but effective. *Geriatrics*, 36(5):64-72.
- Antoniades, H.N. & Westmoreland, N. 1976. Metabolic influences in experimental thrombosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 275:28-46.
- Aro, A., Uusitupa, M., Voutilainen, E., Hersio, K., Korhonen, T. & Siitonen, O. 1981. Improved diabetic control and hypocholesterolaemic effect induced by long-term dietary supplementation with guar gum in type 2 (insulin-independent) diabetes. *Diabetologia*, 21:29-33.

Austen, D.E.G. & Rizza, C.R. 1974. The biochemistry of blood clotting factors. (In Allison, A.C., red. *Structure and Function of Plasma Proteins*. London: Plenum Press. 1:169-193.)

Baig, M.M., Burgin, C.W. & Cerda, J.J. 1985. Hypocholesterolemic agents- A comparison of the relative effectiveness of cholestyramine and pectin in rats. *Drug-Nutr. Interact.*, 3(2):109-113.

Balkuv-Ulutin, S. 1986. Fibrinolytic system in atherosclerosis. *Sem. Thromb. Hemos*, 12(2):91-101.

Banerjee, R.N., Kumar, V. & Sahni, A.L. 1972. Plasma thrombin clotting time and plasma fibrinogen in diabetes mellitus and atherosclerosis. *Indian. J. Med. Res.*, 60:1432-1441.

Banerjee, R.N., Sahni, A.L. & Kumar, V. 1973. Fibrincoagulopathy in maturity-onset diabetes mellitus and atherosclerosis. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 30:123-127.

Banerjee, R.N., Sahni, A.L., Kumar, V. & Arya, M. 1974. Antithrombin III deficiency in maturity onset diabetes mellitus and artherosclerosis. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 31:339-344.

Bang, H.O. & Dyerberg, J. 1980. The bleeding tendency in Greenland Eskimos. *Dan. Med. Bull.*, 27:202-205.

Banga, J.D. & Sixma, J.J. 1986. Diabetes mellitus, vascular disease and thrombosis. *Clin. Haematol.*, 15(2):465-492.

Bar, R.S., Gorden, P., Roth, J., Kahn, C.R. & De Meyts, P. 1976. Fluctuations in the affinity and concentration of insulin receptors on circulating monocytes of obese patients. Effects of starvation, refeeding and dieting. *J. Clin. Invest.*, 58:1123-11235.

- Barnard, H.C. 1987. Mondelinge mededeling aan outeur. Bloemfontein.
- Barnes, A.J. 1981. Blood viscosity in diabetes mellitus. (In Lowe, G.D.O., Barberel, J.C. & Forbes, C.D. eds. *Clinical Aspects of Blood Viscosity and Cell Deformability*. New York : Springer Verlag. p. 105-111.)
- Barnes, A.J., Locke, P., Scudder, P.R., Dormandy, T.L., Dormandy, J.A. & Slack, J. 1977. Is hyperviscosity a treatable component of diabetic microcirculatory disease? *Lancet*, ii:789-791.
- Beck, B., Villaume, C., Bau, H.M., Gariot, P., Chayvialle, J.A., Desalme, A. & Debry, G. 1986. Long-term influence of a wheat-bran supplemented diet on secretion of gastrointestinal hormones and on nutrient absorption in healthy man. *Hum. Nutr.: Clin. Nutr.*, 40(1):25-33.
- Becker, U., Bartl, K. & Wahlefeld, A.W. 1984. A functional photometric assay for plasma fibrinogen. *Thromb. Res.*, 35:475-484.
- Bell, W.R. 1983. The biosynthesis of fibrinogen: in vivo studies. (In Mosesson, M.W. & Doolittle, R.F. eds. *Molecular Biology of Fibrinogen and Fibrin*. Ann. N.Y. Acad. Sci., 408:503-520.)
- Bellet, S., Sandberg, H., Tsitouris, G., Muller, O. & Schraeder, Y. 1961. Alterations in fibrinolytic parameters in the human during recovery from diabetic acidosis. *Metabolism*, 10:429-438.
- Belloc, F., Hourdille, P., Fialon, P., Boisseau, M.R. & Soria, J. 1985. Fibrinogen synthesis by megakaryocyte rich human marrow cell concentrates. *Thromb. Res.*, 38(4):341-351.
- Bennet, P.H. 1983. The diagnosis of diabetes: new international classification and diagnostic criteria. *Ann. Rev. Med.*, 34:295-309.

Bernstein, R.E. 1980. Role of glycosylated hemoglobin in diabetic vascular disease. *Arch. Intern. Med.*, 140:442.

Beyers, M.J.C., Hammer, M.L. & Groenewald, G. 1979. Foods commonly used by the Xhosa-speaking people of Transkei and Ciskei: Weights for various household measures. *J. Dietet. Home. Econ.*, 7(3):96-100.

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*. London: Academic Press. p. 77-104.)

Bingham, S.A. & Cummings, J.H. 1983. The use of 4-aminobenzoic acid as a marker to validate the completeness of 24h urine collections in man. *Clin. Science*, 64:629-635.

Bingham, S.A. & Cummings, J.H. 1985. Urine nitrogen as an independent validity measure of dietary intake: a study of nitrogen balance in individuals consuming their normal diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, 42:1276-1289.

Birch, H.E. & Schreiber, G. 1986. Transcriptional regulation of plasma protein synthesis during inflammation. *J. Biol. Chem.*, 261(18):8077-8080.

Blundell, J.E. 1986. Satiation, satiety and the action of fibre on food intake. *Dietary Fiber Symposium, 5th International Congress on Obesity, Jerusalem*. 29. (abstract).

Boneu, B., Abbai, M., Plante, J. & Bierme, R. 1975. Factor VIII complex and endothelial damage. *Lancet*, i:1430.

Borsey, D.Q., Prowse, C.V., Gray, R.S., Dawes, J., James, K., Elton, R.A. & Clarke, B.F. 1984. Platelet and coagulation factors in proliferative diabetic retinopathy. *J. Clin. Pathol.*, 37(6):659-664.

Bosello, O., Ostuzzi, R., Armellini, F., Micciolo, R. & Scuro, L.A. 1980. Glucose tolerance and blood lipids in bran-fed patients with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, 3:46-49.

Bouch, D.C. & Montgomery, G.L. 1970. Cardiac lesions in fatal cases of recent myocardial ischaemia from a coronary care unit. *Brit. Heart J.*, 32:795.

Bray, G.A. 1978. Definition, measurement and classifications of the syndromes of obesity. *Int. J. Obes.*, 2:99-112.

Breddin, K. 1986. Detection of prethrombotic states in patients with atherosclerotic lesions. *Sem. Thromb. Hemost.*, 12(2): 110-123.

Bremner, W.F., Brooks, P.M., Third, J.L.H.C. & Lawrie, T.D.V. 1975. Bran in hypertriglyceridaemia: a failure of bran response. *Br. Med. J.*, 3:574.

Bright-See, E. & McKeown-Eyssen, G.E. 1984. Estimation of per capita crude and dietary fibre supply in 38 countries. *Am. J. Clin. Nutr.*, 39:821-829.

Brockman, R.P. 1982. Insulin and glucagon responses in plasma to intraportal infusions of propionate and butyrate in sheep. *Comp. Biochem. Physiol.*, 73A:237-238.

Brown, J.C. & Otte, S.C. 1979. GIP and the entero-insular axis. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 8(2):365-377.

Brown, M.S. & Goldstein, J.L. 1986. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 232:34-47.

Brozovic, M., Stirling, Y., Harricks, C., North, W.R.S. & Meade, T.W. 1974. Factor VII in an industrial population. *Brit. J. Haematol.*, 28:381-391.

Brubacher, G.B. 1986. Bioavailability of vitamins. (In Taylor, T.G. & Jenkins, N.K., eds. *Proceedings of the XIII International Congress of Nutrition*. London : John Libbey. p. 250-254.)

Bunn, H.F., Gabbay, K.H. & Gallop, P.M. 1978. The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus. *Science*, 200:21-27.

Burkitt, D.P. 1984. The development of interest in dietary fibre. An introduction. (In Williams, D.L., red. *The Status of Dietary Fibre: Physiology and Current Practice*. Brussels: Elsevier Librico. p. 9-14.)

Burkitt, D.P. 1985. *Mondelinge mededeling aan outeur*. Johannesburg.

Burkitt, D.P., Walker, A.R.P. & Painter, N.S. 1974. Dietary fiber and disease. *J. Am. Med. A.*, 229(8):1068-1974.

Burr, M.L. & Sweetnam, P.M. 1982. Vegetarianism, dietary fiber, and mortality. *Am. J. Clin. Nutr.*, 36:873-877.

Buzina, R. & Keys, A. 1956. Blood coagulation after a fat meal. *Circulation*, 14:854.

Calvert, G.D., Blight, L., Franklin, J., Oliver, J., Wise, P. & Gallus, A.S. 1980. The effects of clofibrate on plasma glucose, lipoproteins, fibrinogen, and other biochemical and haematological variables in patients with mature onset diabetes mellitus. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 17:355-362.

- Calvert, G.D., Graham, J.J., Mannik, T., Wise, P.H. & Yeats, R.A. 1978. Effects of therapy on plasma-high-density-lipoprotein-cholesterol concentration in diabetes mellitus. *Lancet*, ii:66-68.
- Carlson, T.H., Wentland, S.H., Leonard, B.D., Ruder, M.A. & Reeve, E.B. 1978. Effects of prostaglandin E₂, analogs, fatty acids, and indomethacin on fibrinogen level. *Am. J. Physiol.*, 235(2):H223-H230.
- Carvalho, A.C.A. & Lees, R.S. 1980. Platelets, intravascular coagulation and fibrinolysis in hyperlipidaemias: relationship to thromboembolic complications. *Acta. Med. Scand.*, (Suppl) 642:101-112.
- Cash, J.D. 1978. Control mechanism of activator release. (In Davidson, J.F., Rowan, R.M., Samama, M.M. & Desnoyers, P.C., eds. *Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis*. New York : Raven Press. p. 65-75.)
- Cautrecasas, P. & Tell, G.P.E. 1973. Insulin-like activity of concanavalin A and wheat germ agglutinin - direct interactions with insulin receptors. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 70(2):485-489.
- Cederholm-Williams, S.A. 1983. Control of fibrinolysis. *Brit. J. Hosp. Med.*, 107-110.
- Chakrabarti, R. & Fearnly, G.R. 1974. Pharmacologic fibrinolysis in diabetes mellitus. *Diabetologia*, 10:19-24.
- Chandler, A.B., Chapman, I., Erhardt, L.R., Roberts, W.C., Schwartz, C.J., Sinapius, D., Spain, D.M., Sherry, S., Ness, P.M. & Simon, T.L. 1974. Coronary thrombosis in myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 34(1):823-833.
- Chen, L.B. & Buchanan, J.M. 1975. Mitogenic activity of blood components. I. Thrombin and prothrombin. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 72:131-135.

Chen, W.J.L. & Anderson, J.W. 1986. Hypocholesterolemic effects of soluble fibers. (In Vahouny, G.V. & Kritchevsky, D., eds. *Dietary Fiber : Basic and Clinical Aspects*. New York: Plenum Press. p. 275-286.)

Chen, W.J.L., Anderson, J.W. & Gould, M.R. 1981. Effects of oat bran, oat gum and pectin on lipid metabolism of cholesterol-fed rats. *Nutr. Rep. Int.*, 24(6):1093-1098.

Chien, S., Usami, S., Dellenback, R.J. & Gregersen, M.I. 1970. Shear-dependent interaction of plasma proteins with erythrocytes in blood rheology. *Am. J. Physiol.*, 219:143-153.

Chmielewski, J. & Farbiszewski, R. 1978. Platelet factor 4 (PF4) release during human platelet aggregation in diabetic patients. *Cell*, 14:203-205.

Christe, M., Fritschi, J., Lämmle, B., Tran, T.H., Marbet, G.A., Berger, W. & Duckert, F. 1984a. Fifteen coagulation and fibrinolysis parameters in diabetes mellitus and in patients with vasculopathy. *Thromb. Haem.*, 52(2):138-143.

Christe, M., Gattlen, P., Fritschi, J., Lämmle, B., Berger, W., Marbet, G.A. & Duckert, F. 1984b. The contact phase of blood coagulation in diabetes mellitus and in patients with vasculopathy. *Thromb. Haem.*, 52(3):221-223.

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

Cleave, T.L. 1956. The neglect of natural principles in current medical practice. *J.R. Nav. Med. Serv.*, 42:55-83.

- Cleave, T.L. & Campbell, G.D. 1966. *Diabetes, Coronary Thrombosis and the Saccharine Disease*. 1e uitgawe. Bristol: John Wright. 162p.
- Coller, B.S., Frank, R.N., Milton, R.C. & Gralnick, H.R. 1978. Plasma cofactors of platelet function : correlation with diabetic retinopathy and hemoglobins A1 α -c. *Ann. Intern. Med.*, 88:311-314.
- Committee of the American Diabetes Association on Food and Nutrition. 1979. Special report : Principles of nutrition and dietary recommendations for individuals with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2:520-523.
- Comp, P.C. & Esmon, C.T. 1981. Generation of fibrinolytic activity by infusion of activated protein C into dogs. *J. Clin. Invest.*, 68:1221-1228.
- Connell, A.M., Smith C.L. & Somsel, M. 1975. Absence of effect of bran on blood lipids. *Lancet*, i:496-497.
- Conrad, J. & Samama, M.M. 1986. Inhibitors of coagulation, atherosclerosis, and arterial trombosis. *Sem. Thromb. Hemost.*, 12(2):87-90.
- Coon, W.W. & Coller, F.A. 1959. Clinicopathologic correlation in tromboembolism. *Surg. Gynec. Obstet.*, 109:259-269.
- Corbella, E., Miraglitten, G., Masperi, R., Villa, S., Bini, A., de Gaetano, G. & Chiumello, G. 1979. Platelet aggregation and antithrombin III levels in diabetic children. *Haemostasis*, 8:30-34.
- Corda, R., Alberti, M., Caocci, L., Putzolu, G. & Mannuci, P.M. 1979. An increased factor VIII antigen as an indicator of endothelial damage in measles. *Thromb. Res.*, 14:805-810.

Coulston, A., Greenfield, J., Kraemer, F., Tobey, T. & Reaven, G. 1980. Effect of source of dietary carbohydrate on plasma glucose and insulin responses to test meals in normal subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33:1279-1282.

Crane, L.J. & Miller, D.L. 1977. Plasma protein synthesis by isolated rat hepatocytes. *J. Cell. Biol.*, 72:11-25.

Crofford, O.B. 1976. Report of the National Commission on Diabetes : Vol 1. The Long-Range Plan to Combat Diabetes. Washington, DC: US Department of Health, Education and Welfare.

Cummings, J.H. 1976. What is fiber? (In Spiller, G.A. & Amen, R.J. eds. *Fiber in Human Nutrition*, New York : Plenum Press. p. 1-30.)

Cummings, J.H. 1984a. Microbial digestion of complex carbohydrates in man. *Proc. Nutr. Soc.*, 43:35-44.

Cummings, J.H. 1984b. Colonic absorption : the importance of short chain fatty acids in man. *Scand. J. Gastroenterol.*, (Suppl), 93:89-99.

Cummings, J. 1985a. Cancer of the large bowel. (In Trowell, H., Burkitt, D. & Heaton, K. eds. *Dietary Fibre, Fibre-depleted Foods and Disease*. London: Academic Press. p. 161-189.)

Cummings, J.H. 1985b. Diet and short chain fatty acids in the gut. (In Hunter, J.O. & Jones, V.A., eds. *Food and the Gut*. London : Ballière Tindall. p. 78-93.)

Cummings, J.H. & Branch, W.J. 1986. Fermentation and the production of short-chain fatty acids in the human large intestine. (In Vahouny, G.V. & Kitchevsky, D., eds. *Dietary Fibre : Basic and Clinical Aspects*. New York : Plenum Press. p. 131-149.)

Cunnane, S.C., Manku, M.S. & Horrobin, D.F. 1984. Accumulation of linoleic and α -linolenic acids in tissue lipids of pyridoxine-deficient rats. *J. Nutr.* 114:1754-1761.

Dahlback, B. & Stenflo, J. 1978. Binding of bovine coagulation factor Xa to platelets. *Biochemistry*, 17:4938-4945. Dalaker, K., Hjermann, I. & Prydz, H. 1985. A novel form of factor VII in plasma from men at risk for cardiovascular disease. *Br. J. Haematol.*, 61:315-322.

Dalaker, K. & Prydz, H. 1984. The coagulation factor VII in pregnancy. *Br. J. Haematol.*, 56:233-241.

Davidson, S., Passmore, R., Brock, J.F. & Truswell A.S., eds. 1979. *Human Nutrition and Dietetics*. 7e uitgawe. London :Churchill Livingstone. 641p.

Davies, G.J., Growder, M. & Dickerson, J.W. 1985. Dietary fibre intakes of individuals with different eating patterns. *Hum. Nutr.: Appl. Nutr.*, 39(2):139-148.

Davies, M.J. & Thomas, A. 1984. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischaemic death. *N. Engl. J. Med.*, 310:1137-1140.

Davies, M.J., Woolf, N. & Robertson, W.B. 1976. Pathology of acute myocardial infarction with particular reference to occlusive coronary thrombi. *Br. Heart J.*, 38:659-664.

Davis, R.E., McCann, V.J. & Calder, J.S. 1977. Serum pyridoxal concentrations in diabetic patients. *Aust. N. Z. J. Med.*, 7:685.

Davis, T.M., Moore, J.C. & Turner, R.C. 1985. Plasma fibronectin, factor VIII-related antigen and fibrinogen concentrations, and diabetic retinopathy. *Diabete. Metab.*, 11(3):147-151.

De Jager, J. 1984. Die effek van die langtermyninname van konjak-glukomannan op die glukosetoleransie en immunoreaktiewe insulien van bobbejane (*Papio ursinus*). Ongepubliseerde M.Sc. skripsie, PU vir CHO, Potchefstroom.

Dejana, E., Languino, L.R., Polentarutti, N., Balconi, G., Tyckewaart, J.J., Larrieu, M.J., Donati, M.B., Mantovani, A. & Marguerie, G. 1985. Interaction between fibrinogen and cultured endothelial cells. Induction of migration and specific binding. *J. Clin. Invest.*, 75(1):11-18.

Demigné, C., Yacoub, C. & Rémésy, C. 1986. Effects of absorption of large amounts of volatile fatty acids on rat liver metabolism. *J. Nutr.*, 116:77-86.

Dempsey, W.B. & Christensen, H.N. 1962. The specific binding of pyridoxal 5'-phosphate to bovine plasma albumin. *J. Biol. Chem.*, 237:1113-1120.

Deuel, H. & Solms, J. 1954. Observations on pectic substances. (In *Natural Plant Hydrocolloids*. Edited by the Staff of Industrial and Engineering Chemistry, American Chemical Society, Washington. p. 62-67.)

Deutsch, E., Dragosics, B., Kopsa, H., Mannhalter, C. & Rainer, H. 1983. Prekallikrein, HMW-kininogen and factor XII in various disease states. *Throm. Res.*, 31:351-364.

Deweghe, L. 1984. Analysis of dietary fiber. (In Williams, D.L., red. *The Status of Dietary Fibre : Physiology and Current Practice*. Brussels: Elsevier Librico. p. 43-56.)

De Wijn, J.F. & Hekkens, W. Th. J. M., reds. 1985. *Fysiologie van de Voeding*. Utrecht, Bohn: Scheltema & Holkema. p. 366-367.

Di Minno, G., Silver, M.J., Cerbone, A.M., Riccardi, G., Rivellese, A. & Mancini, M. 1986. Platelet fibrinogen binding in diabetes mellitus. Differences between binding to platelets from nonretinopathic and retinopathic diabetes patients. *Diabetes*, 35(2):182-185.

Dischinger, P., Tyroler, H.A., McDonagh, R. & Hames, C.G. 1980. Blood fibrinolytic activity, social class and habitual physical activity - I. A study of Black and White men in Evans County, Georgia. *J. Chron. Dis.*, 33:283-290.

Ditenfass, L. 1975. Elevation of blood viscosity, aggregation of red cells, haematocrit values and fibrinogen levels in cigarette smokers. *Med. J. Aust.*, 1:617-620.

Ditenfass, L. & Kammer, S. 1977. Plasma viscosity in 615 subjects/ Effect of fibrinogen, globulin and cholesterol in normals, peripheral vascular disease, retinopathy and melanoma. *Biorheology* , 14:247-251.

Dixon, W.J., ed. 1981. *Statistical Software*. Berkeley : University of California.

Dorman, J.S., Laporte, R.E., Kuller, L.H., Cruickshanks, K.J., Orchard, T.J., Wagener, D.K., Becker, D.J., Cavender, D.E. & Drash, A.L. 1984. The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) morbidity and mortality study : mortality results. *Diabetes*, 33:271-276.

Dormandy, J.A., Hoare, E., Colley, J., Arrowsmith, D.E. & Dormandy, T.L. 1973. Clinical, haemodynamic, rheological, and biochemical findings in 126 patients with intermittent claudication. *Br. Med. J.*, 4:576-581.

Dunn, F.L., Pietri, A. & Raskin, P. 1981. Plasma lipid and lipoprotein levels with continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus. *Ann. Int. Med.*, 95:426-431.

- Dvorak, H.F., Senger, D.R., Dvorak, A.M., Harvey, V.S. & McDonagh, J. 1985. Regulation of extravascular coagulation by microvascular permeability. *Science*, 227:1059-1061.
- Dyerberg, J. 1986. Linolenate-derived polyunsaturated fatty acids and prevention of atherosclerosis. *Nutr. Rev.*, 44(4):125-134.
- Dyerberg, J. & Bang, H.O. 1979. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet*, ii:433-435.
- Dyerberg, J., Bang, H.O., Stofferson, E., Moncada, S. & Vane, J.R. 1978. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet*, ii:117-119.
- Eastwood, M.A. 1986. Dietary fibre and the colon. (In Taylor, T.G. & Jenkins, N.K., eds. *Proceedings of the XIII International Congress of Nutrition*. London : John Libbey. p. 181-183.)
- Eastwood, M. & Brydon, G. 1985. Physiological effects of dietary fibre on the alimentary tract. (In Trowell, H., Burkitt, D. & Heaton, K., eds. *Dietary Fibre, Fibre-Depleted Foods and Disease*. London: Academic Press. p. 105-131.)
- Eastwood, M. & Mowbray, L. 1976. The binding of the components of mixed micelle to dietary fiber. *Am. J. Clin. Nutr.*, 29:1461-1467.
- Eastwood, M.A. & Passmore, R. 1983. Nutrition : The changing scene: Dietary fibre. *Lancet*, ii:202-206.
- Ebihara, K., Masuhara, R. & Kiriyaama, S. 1981. Effect of konjac-mannan, a water soluble dietary fiber, on plasma glucose and insulin responses in young men undergoing glucose tolerance tests. *Nutr. Rep. Int.*, 23(4):577-583.

- Egeberg, O. 1963. The blood coagulability in diabetic retinopathy. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 15:522-535.
- Ehrlein, H-J. & Pröve, J. 1982. Effect of viscosity of test meals on gastric emptying in dogs. *Q. J. Exp. Physiol.*, 67:419-425.
- Elder, G.E., Mayne, E.E., Daly, J.G., Kennedy, A.L., Hadden, D.R., Montgomery, D.A. & Weaver, J.A. 1980. Antithrombin III activity and other coagulation changes in proliferative diabetic retinopathy. *Haemostasis*, 9:288-296.
- Elkeles, R.S., Chakrabarti, R., Vickers, M., Stirling, Y. & Meade, T.W. 1980. Effect of treatment of hyperlipidaemia on haemostatic variables. *Br. Med. J.*, 281:973-974.
- Elwood, P.C. & Bird, G. 1983. A photographic method of diet evaluation. *Hum. Nutr.: Appl. Nutr.*, 37(A):474-477.
- Engelbergh, H. 1980. Heparin and atherosclerosis. A review of old and recent findings. *Am. Heart J.*, 99:359-372.
- Englyst, H.N. & Cummings, J.H. 1985. Digestion of the polysaccharides of some cereal foods in the human small intestine. *Am. J. Clin. Nutr.*, 42:778-787.
- Englyst, H.N. & Cummings, J.H. 1986. Measurement of dietary fiber as nonstarch polysaccharides. (In Vahouny, G.V. & Kritchevsky, D., eds. *Dietary Fiber : Basic and Clinical Aspects*. New York : Plenum Press. p. 17-34.)
- Ernst, E., Pietsch, L. Matrai, A. & Eisenberg, J. 1986. Blood rheology in vegetarians. *Brit. J. Nutr.*, 56:555-560.

Eyberg, C.J. 1985. Testing the validity of the 24-hour dietary recall and interview method against chemically analysed diets. *J. Dietet. Home. Econ.*, 13(3):75-77.

Fair, D.S., Tsao, B., Curtiss, L. & Edington, T. 1983. Monocytes can be induced by lipopolysaccharide stimulated T cells to express factor VII activity. *Thromb. Haem.*, 50(1):532(abstract).

Fearnly, G.R., Chakrabarti, R. & Avis, P.R.D. 1963. Blood fibrinolytic activity in diabetes mellitus and its bearing on ischaemic heart disease and obesity. *Br. Med. J.*, 1:921-923.

Fehily, A.M. 1983. Epidemiology for nutritionists: 4. Survey methods. *Hum. Nutr.: Appl. Nutr.*, 37(A):419-425.

Fehily, A.M., Burr, M.L., Butland, B.K. & Eastham, R.D. 1986. A randomised controlled trial to investigate the effect of a high fibre diet on blood pressure and plasma fibrinogen. *J. Epidem. Comm. Health.*, 40:334-337.

Fehily, A.M., Milbank, T.E., Yarnell, J.W.G., Hayes, T.M., Kubiki, A.J. & Eastham, R.D. 1982. Dietary determinants of lipoproteins, total cholesterol, viscosity, fibrinogen, and blood pressure. *Am. J. Clin. Nutr.*, 36:890-896.

Feldman, J.M. & Lebovitz, H.E. 1971. Endocrine and metabolic effects of glybenclamide. *Diabetes*, 20:745-755.

Ferguson, J.E., Mackay, N., Phillip, J.A.D. & Sumner, D.J. 1975. Determination of platelet and fibrinogen half-life with (⁷⁵Se) selenomethionine: studies in normal and in diabetic subjects. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 49:115-120.

- Flaim, E., Ferreri, L.F., Thye, F.W., Hill, J.E. & Ritchey, S.J. 1981. Plasma lipid and lipoprotein concentrations in adult males consuming normal and high cholesterol diets under controlled conditions. *Am. J. Clin. Nutr.*, 34:1103-1108.
- Fleming, L.L. & Floch, M.H. 1986. Digestion and absorption of fiber carbohydrate in the colon. *Am. J. Gastroenterol.*, 81(7):507-511.
- Flier, J.S. 1983. Insulin receptors and insulin resistance. *Ann. Rev. Med.*, 34:145-160.
- Flourie, B., Vidon, N., Chayvialle, J.A., Palma, R., Franchisseur, C. & Bernier, J.J. 1985. Effect of increased amounts of pectin on a solid-liquid meal digestion in healthy man. *Am. J. Clin. Nutr.*, 42:495-503.
- Flynn, M.A., Nolph, 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.
- Food and Nutrition Board. 1980. National Academy of Sciences - National Research Council. Recommended Daily Dietary Allowances, Revised 1980. Washington, D.C. : National Research Council.
- Forman, L.P. & Schneeman, B.O. 1982. Dietary pectin's effect on starch utilization in rats. *J. Nutr.*, 112(3):528-533.
- Franz, R.C., Kark, A.E. & Hathorn, M. 1961. Postoperative thrombosis and plasma fibrinolytic activity. *Lancet*, i:195-197.
- Franz, R.C., Jacobs, D.J., Joubert, J.E.H. & Coetzee, W.J.C. 1986. Ethnic differences in venous thrombogenesis (abstrak): Konferensie oor Radionuklied-gemerkte Bloedselelemente : Toepassing in Aterosklerose en Trombose. 3-6 Februarie 1986. Bloemfontein, RSA.

Franz, R.C., Meiring, J.L. & Coetzee, W.J.C. 1980. Ethnic differences in the haemostatic, fibrinolytic and lipographic patterns. *S. Afr. J. Surg.*, 18(2):58-59.

Frohn, M.J.N. 1976. Leftleg varicose veins and deepvein thrombosis. *Lancet*, ii:1019-1020.

Fuller, G.M., Otto, J.M., Woloski, B.M., McGary, C.T. & Adams, M.A. 1985. The effects of hepatocyte stimulating factor on fibrinogen biosynthesis in hepatocyte monolayers. *J. Cell. Biol.*, 101(4):1481-1486.

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.

Fullerton, H.W., Davie, W.J.A. & Anastasopoulos, G. 1953. Relationship of alimentary lipaemia to blood coagulability. *Br. Med. J.*, ii:250-253.

Gabbay, K.H., Hasty, K., Breslow, J.L., Ellison, R.C., Bunn, H.F. & Gallop, P.M. 1977. Glycosylated hemoglobins and long-term blood glucose control in diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 44:859-864.

Gallagher, D. & Schneeman, B.O. 1985. Effect of dietary cellulose on site of lipid absorption. *Am. J. Physiol.*, 249:(2, pt 1).

Ganda, O.P. 1980. Pathogenesis of macrovascular disease in the human diabetic. *Diabetes*, 29(11):931-941.

Garcia, M., McNamara, P., Gordon, T. & Kannel, W.B. 1974. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes*, 23:105-111.

Garrel, D.R., Todd, K.S. & Calloway, D.H. 1984. Effects of marginally negative energy balance on insulin binding to erythrocytes of normal men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 39:716-721.

Gavin, J.R. III., Roth, J., Neville, D.M., De Meyts, P. & Buell, D.N. 1974. Insulin-dependent regulation of insulin receptor concentrations: A direct demonstration in cell culture. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 71(1):84-88.

Gavotto, A.C., Palma, J.A. & Villagra, S.B. 1985. Interactions of prostaglandin E₁, bradykinin and histamine and the increase of plasma fibrinogen in rats. *Prostaglandins*, 30(5):879-886.

Gelfand, M. 1943. *The Sick African. A Clinical Study.* 3e uitgawe. Johannesburg : Juta & Co. 866p.

Gensini, G.F., Abbate, R., Favilla, S. & Neri Serneri, G.G. 1979. Changes of platelet function of blood clotting in diabetes mellitus. *Tromb. Haem.*, 42:983-992.

Germer, S. & Campbell, I.W. 1982. Home-monitoring of blood glucose. *The Practitioner*, 226:1135-1137.

Gitschier, J., Wood, W.I., Goralka, T.M., Wion, K.L., Chen, E.Y., Eaton, D.H., Vehar, A., Capon, D.T. & Lawn, R.M. 1984. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature*, 312:326-330.

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

Glatzel, H. & Rüberg-Schweer, M. 1965. Kreislaufregulation und ernährung. 7. Aktivierung der fibrinolyse durch gewürze (chillies). *Z. Kreislaufforsch*, 53:374-384.

- Glatzel, H. & Rüberg-Schweer, M. 1967. Beeinflussung von gerinnung and fibrinolyse durch landesübliche gewürze. *Med. Klin.*, 62:1086-1088.
- Glueck, C.J. 1979. Dietary fat and atherosclerosis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 32:2703-2711.
- Goldberg, R.B. 1981. Lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care*, 4:561-572.
- Gollwitzer, R. & Bode, W. 1986. Size and shape of the fibrinogen molecule: crystalline forms of native and modified fibrinogen. (In Lane, D.A., Henschen, A. & Jasani, M.K., eds. *Fibrinogen-Fibrin Formation and Fibrinolysis*. New York : Walter de Gruyter. p. 36-45.)
- Gomperts, E.D., Zucker, M., Feese, M., Russel, D., Salant, D., Joffe, B.I., Mendelsohn, D. & Seftel, H. 1977. Antithrombin functional activity after a fatty meal in normal subjects, familial hyperlipidemia, and nephrotic syndrome. *J. Lab. Clin. Med.*, 90(3):529-535.
- Gonen, B. & Rubenstein, A.H. 1978. Haemoglobin A₁ and diabetes mellitus. *Diabetologia*, 15:1-8.
- Gordon, R.J., Snyder, G.K., Tritel, H. & Taylor, W.J. 1974. Potential significance of plasma viscosity and hematocrit variations in myocardial ischemia. *Am. Heart J.*, 87:175-182.
- Gordon, T., Castelli, W.P., Kannel, W.B. & Dawber, T.R. 1977. HDL as a protective factor against CHD: The Framingham Study. *Am. J. Med.*, 62:707-713.
- Goto, Y. & Fukuhara, N. 1968. Cause of death in 933 autopsy cases. *J. Jpn. Diabetic Soc.* 11:197-206.

- Gouws, E. & Langenhoven, M.L. 1982. NRIND Food Composition Tables. Cape Town : South Africa Medical Research Council.
- Gouws, E. & Langenhoven, M.L. 1986. NRIND Food Composition Tables. 2e uitgawe. Cape Town : South African Medical Research Council.
- Greaves, M. & Preston, F.E. 1984. Haemostatic abnormalities in diabetes. (In Jarrett, R.J., red. Diabetes and Heart Disease. Amsterdam : Elsevier. p. 47-80.)
- Greene, D.A. & Lattimer, S.A. 1985. Recent advances in the therapy of diabetic peripheral neuropathy by means of an aldose reductase inhibitor. *Am. J. Med.*, 79(suppl 5A):13-17.
- Grienering, 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.
- Grienering, G., Plant, P.W., Liang, T.J., Kalb, R.G., Amrani, D., Mosesson, M.W., Hertzberg, K.M. & Pindyck, J. 1983. Hormonal regulation of fibrinogen synthesis in cultured hepatocytes. (In Mosesson, M.W. & Doolittle, R.F., reds. *Molecular Biology of Fibrinogen and Fibrin*. Ann. N.Y. Acad. Sci., 408:469-489.)
- Grignani, G., Gamba, G., Biancardi, M., De Marco, R., Grassi, M. & Ferrari, E. 1982. Hypoglycemic therapy and hemostasis in maturity-onset diabetes mellitus: existence of an early prethrombotic state. *Acta. Diabetol. Lat.*, 19(1):29-35.
- Grignani, G., Gamba, G., Geroldi, D., Pacchiarini, L., Solerte, B., Ferrari, E. & Ascari, E. 1981. Enhanced antithrombotic mechanisms in patients with maturity-onset diabetes mellitus without thromboembolic complications. *Thromb., Haem.*, 46(3):648-651.

- Grundy, S.M., Vega, L. & Bilheimer, D.W. 1985. Kinetic mechanisms determining variability in low density lipoprotein levels and rise with age. *Arteriosclerosis*, 5:623-630.
- Grusin, H. 1954. Peculiarities of the African's electrocardiogram and changes observed in serial studies. *Circulation*, 9:860-867.
- Gryglewski, R. 1980. Prostaglandins, platelets and atherosclerosis. *CRC Crit. Rev. Biochem.*, 291-338.
- Gunnarsson, R., Nyman, D., Walinder, O. & Östman, J. 1980. Fibrinolytic activity and diabetes control - evidence for a relationship. *Acta. Med. Scand.*, Suppl 639:23-24.
- Guyton, A.C. 1976. Hemostasis and blood coagulation (In Guyton, A.C., red. *Textbook of Medical Physiology*. 6e uitgawe. Philadelphia: W.B. Saunders. p. 92-102.)
- Hagander, B., Asp, N.G., Efendic, S., Nilsson-Ehle, P., Lunquist, I. & Scherstén, B. 1986. Reduced glycemic response to beet-fibre meal in non-insulin-dependent diabetics and its relation to plasma levels of pancreatic and gastrointestinal hormones. *Diabetes Res.*, 3(2):91-96.
- Haines, A.P., Chakrabarti, R., Fisher, D., Meade, T.W., North, W.R.S. & Stirling, Y. 1980. Haemostatic variables in vegetarians and non-vegetarians. *Thromb. Res.*, 19:139-148.
- Hall, P.M., Cook, J.G.H., Sheldon, J., Rutherford, S.M. & Gould, B.J. 1984. Glycosylated hemoglobins and glycosylated plasma proteins in the diagnosis of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, 7:147-150.
- Hamill, O.P., Marty, A., Neher, E., Sackman, B. & Sigworth, F.J. 1981. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflugers Arch. Ges. Physiol.*, 391:85-100.

- Harada, E. & Kato S. 1983. Effect of short-chain fatty acids on the secretory response of the ovine exocrine pancreas. *Am. J. Physiol.*, 244:G284-G290.
- Harju, E. 1985. Increases in meal viscosity caused by addition of guar gum decrease postprandial acidity and rate of emptying of gastric contents in healthy human subjects. *Panminerva Medica*, 27(3):125-128.
- Harju, E.J. & Larmi, T.K. 1985. Effect of guar gum added to the diet of patients with duodenal ulcer. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 59(4):496-500.
- Harker, L.A., Ross, R., Slichter, S.J. & Scott, R.C. 1976. Homocystine induced arteriosclerosis - The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J. Clin. Invest.*, 58:731-741.
- Harland, B.F. & Morris, E.R. 1985. Fibre and mineral absorption. (In Leeds, A.R., red. *Dietary Fibre Perspectives - Reviews & Bibliography*. London : John Libbey. p. 72-82.)
- Harold, M.R., Reeves, R.D., Guthrie, R.A. & Guthrie, D.W. 1985. Effect of dietary fibre in insulin-dependent diabetics : insulin requirements and serum lipids. *J. Am. Dietet. Assoc.*, 85:1455-1460.
- Harper, H.A., Rodwell, V.W. & Mayes, P.A., reds. 1977. *Review of Physiological Chemistry*. Los Altos : Lange. p. 161-165.
- Hathorn, M., Gillman, T. & Campbell, G.D. 1961. Blood lipids, mucoproteins and fibrinolytic activity in diabetic Indians and Africans in Natal. *Lancet* i:1314-1318.
- Haust, M.D. 1985. Thrombosis and atherosclerosis - some unresolved problems. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 454:154-161.

Haust, M.D., Wyllie, J.C. & More, R.H. 1965. Electron microscopy of fibrin in human atherosclerotic lesions. Immunohistochemical and morphologic identification. *Exp. Mol. Pathol.*, 4:205-216.

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

Hayes, T.M. 1972. Plasma lipoproteins in adult diabetes. *Clin. Endocr.* 1:247-251.

Heaton, K. 1981. Gallstones. (In Trowell, H.C. & Burkitt, D.P., eds. *Western Diseases : Their Emergence and Prevention*. London : Edward Arnold. p. 47-59.)

Heaton, K.W. 1983. Dietary fibre in perspective. *Hum. Nutr.: Clin. Nutr.*, 37C:151-170.

Heaton, K.W. 1986a. Fibre and the human foregut. (In Taylor, T.G. & Jenkins, N.K., eds. *Proceedings of the XIII International Congress of Nutrition*. London : John Libbey. p. 167-171.)

Heaton, K.W. 1986b. Gallstones. (In Vahouny, G.V. & Kritchevsky, D., eds. *Dietary Fiber : Basic and Clinical Aspects*. New York : Plenum Press. p. 411-426.)

Heaton, K.W., Emmet, P.M., Henry, C.L., Thornton, J.R., Manhire, A. & Hartog, M. 1983. Not just fibre - the nutritional consequences of refined carbohydrate foods. *Hum. Nutr.: Clin. Nutr.*, 37C: 31-35.

Heaton, K.W., Haber, G.B., Burroughs, L. & Murphy, D. 1978. How fiber may prevent obesity: promotion of satiety and prevention of rebound hypoglycemia. *Am. J. Clin. Nutr.*, 31 :S280.

Heaton, K.W. & Pomare, E.W. 1974. Effect of bran on blood lipids and calcium. *Lancet*, i:49-50.

Heimark, R.L., Kurachi, K., Fujikawa, K. & Davie, E.W. 1980. Surface activation of blood coagulation, fibrinolysis and kinin formation. *Nature*, 286:456-460.

Henry, D.A., Mitchell, A.S., Aylward, J., Fung, M.T., McEwen, J. & Rohan, A. 1986. Glucomannan and risk of oesophageal obstruction. *Br. Med. J.*, 292:591-592.

Hill, M.J. 1984. Colonic bacterial activity: effect of fibre on substrate concentrations and on enzyme action. (In Williams, D.L., red. *The Status of Dietary Fibre: Physiology and Current Practice*. Brussels: Elsevier Librico. p. 80-91.)

Hirsh, J. & Brain, E.A. 1979. *Hemostasis and Thrombosis. A Conceptual Approach*. New York : Churchill Livingstone.

Hillman, L.C., Peters, S.G., Fisher, C.A. & Pomare, E.W. 1985. The effects of the fiber components pectin, cellulose and lignin on serum cholesterol levels. *Am. J. Clin. Nutr.*, 42(2):207-213.

HjØllund, E., Pedersen, O., Richelsen, B., Beck-Nielsen, H. & Schwartz-Sørensen, N. 1983. Increased insulin binding to adipocytes and monocytes and increased insulin sensitivity of glucose transport and metabolism in adipocytes from non-insulin-dependent diabetics after a low-fat/high-starch/high-fiber diet. *Metabolism*, 32:1067-1075.

Horino, M., Machlin, L.J., Hertelendy, F. & Kipnis, D.M. 1968. Effect of short-chain fatty acids on plasma insulin in ruminant and nonruminant species. *Endocrinology*, 83:118-128.

Hornstra, G. 1973. Thrombosis: Experimental studies. *Haemostasis*, 2:21-52.

Hornstra, G. 1985. Dietary lipids, platelet function and arterial thrombosis in animals and man. *Proc. Nutr. Soc.*, 44:371-378.

Houtsmuller, A.J., Van Hal-Ferwerda, J., Zahn, K.J. & Henkes, H.E. 1981. Favorable influences of linoleic acid on the progression of diabetic micro- and macro-angiopathy in adult onset diabetes mellitus. *Progr. Lipid. Res.*, 20:377-386.

Howard, B.V., Xiaoren, P., Harper, I., Foley, J.E., Cheung, M.C. & Taskinen, M-R. 1985. Effect of sulfonylurea therapy on plasma lipids and high-density lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Med.*, 79(Suppl 3B):78-85.

Hughes, R.E. 1986. A new look at dietary fibre. *Hum. Nutr. : Clin. Nutr.*, 40C:81-86.

Huisman, T.H. & Dozy, A.M. 1962. Studies on the heterogeneity of hemoglobin. V. Binding of hemoglobin with oxidized glutathione. *J. Lab. Clin. Med.*, 60:302-319.

Huupponen, R.K., Viikari, J.S. & Saarimaa, H. 1984. Correlation of serum lipids with diabetes control in sulfonylurea-treated diabetic patients. *Diabetes Care*, 7:575-578.

Illman, R.J. & Topping, D.L. 1985. Effects of dietary oat bran on fecal steroid excretion, plasma volatile fatty acids and lipid synthesis in rats. *Nutr. Res.*, 5(8):839-846.

Imaizumi, K. & Sugano, M. 1986. Dietary fiber and intestinal lipoprotein secretion. (In Vahouny, G.V. & Kritchevsky, D., eds. *Dietary Fiber: Basic and Clinical Aspects*. New York: Plenum Press. p. 287-307.)

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

Jacqmain, D. 1984. The composition of dietary fibers. (In Williams, D.L., red. *The Status of Dietary Fibre: Physiology and Current Practice*. Brussels : Elsevier Librico. p. 15-42.)

Jarret, R.J., Keen, H. & Hardwick, C. 1970. Instant blood sugar measurement using Dextrostix and reflectance meter. *Diabetes*, 19:724-726.

Jeejeebhoy, K.N., Ho, J., Greenberg, G.R., Phillips, M.J., Bruce-Robertson, A. & Sodtke, U. 1975. Albumin, fibrinogen and transferrin synthesis in isolated rat hepatocyte suspension. A model of the study of protein synthesis. *Biochem. J.*, 146:141-155.

Jenkins, D.J.A. 1981. Slow release carbohydrate and the treatment of diabetes. *Proc. Nutr. Soc.*, 40:227-235.

Jenkins, D.J., Jenkins, A.L., Wolever, T.M., Rao, A.V. & Thompson, L.U. 1986b. Fiber and starchy foods: gut function and implications in disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 81(10):920-930.

Jenkins, D.J.A., Wolever, T.M.S., Hockaday, T.D.R., Leeds, A.R., Howarth, R., Bacon, S., Apling, E.C. & Dilawari, J. 1977. Treatment of diabetes with guar gum. *Lancet*, ii:779-780.

Jenkins, D.J.A., Wolever, T.M.S., Jenkins, A.L. & Taylor, R.H. 1986a. Dietary fiber, gastrointestinal, endocrine, and metabolic effects: lente carbohydrate. (In: Vahouny, G.V. & Kritchevsky, D., reds. *Dietary Fiber : Basic and Clinical Aspects*. New York : Plenum Press. p. 69-80.)

Jenkins, D.J.A., Wolever, T.M.S., Leeds, A.R. Gassul, M.A., Haisman, P., Dilawari, J., Goff, D.V., Metz, G.L. & Alberti, K.G.M.M. 1978. Dietary fibres, fibre analogues, and glucose tolerance: importance of viscosity. *Br. Med. J.*, 1:1392-1394.

Jenkins, D.J.A., Wolever, T.M.S., Nineham, R., Sarson, D.L., Bloom, S.R., Ahern, J., Alberti, K.G.M.M. & Hockaday, T.D.R. 1980. Improved glucose tolerance four hours after taking guar with glucose. *Diabetologia*, 19:21-24.

Jenkins, D.J.A., Wolever, T.M.S., Taylor, R.H., Barker, H., Fielden, H. & Baldwin, J.M. 1981. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am. J. Clin. Nutr.*, 34:262-366.

Jesty, J. 1985. The kinetics of inhibition of thrombin by antithrombin in the presence of components of the hemostatic function. *Blood*, 66(5):1189-1195.

Johnson, A. & Wales, Z.K. 1976. Blood glycoproteins levels in diabetes mellitus. *Diabetologia*, 12:245-249.

Jones, D.B., Carter, R.O., Haitas, B. & Mann, J.I. 1983. Low phospholipid arachidonic acid values in diabetic patients. *Br. Med. J.*, 286:173-175.

Jones, R.L. 1985. Fibrinolytic peptide in diabetes mellitus. Relation to levels of blood glucose, fibrinogen disappearance, and haemodynamic changes. *Diabetes*, 34:836-843.

Jones, R.L., Paradise, C. & Peterson, C.M. 1981. Platelet survival in patients with diabetes mellitus. *Diabetes*, 30:486-489.

Jones, R.L. & Peterson, C.M. 1979. Reduced fibrinogen survival in diabetes mellitus : a reversible phenomenon. *J. Clin. Invest.*, 63:485-493.

- Jones, R.L. & Peterson, C.M. 1981a. The fluid phase of coagulation and the accelerated atherosclerosis of diabetes mellitus. *Diabetes*, 30 (Suppl 2):33-38.
- Jones, R.L. & Peterson, C.M. 1981b. Hematological alterations of diabetes mellitus. *Am. J. Med.*, 70:339-352.
- Judd, P.A. & Truswell, A.S. 1985. The hypocholesterolaemic effects of pectins in rats. *Brit. J. Nutr.*, 53(3):409-425.
- Kadish, J.L. 1979. Fibrin and atherogenesis - a hypothesis. *Atherosclerosis*, 33(4):409-419.
- Kador, P.F. & Kinoshita, J.H. 1985. Role of aldose reductase in the development of diabetes - associated complications. *Am. J. Med.*, 79(Suppl 5A):8-12.
- Kahn, C.R. 1983. The insulin receptor and insulin: the lock and key to diabetes. *Clin. Res.*, 31(3):326-335.
- Kahn, C.R. 1985. The molecular mechanism of insulin action. *Ann. Rev. Med.*, 36:429-451.
- Kahn, S.E. & Klaff, L.J. 1983. The importance of metabolic control in diabetes mellitus. *S. Afr. J. Cont. Med. Educ.*, 1:15-23.
- Kalvaria, I., Rabinowitz, S., Frith, L.O. & Kirsch, R.E. 1986. Fibrinogen synthesis in the rat: role of the C terminal end of the gamma chain of fragment D1. *Tromb. Res.*, 43(3):287-291.
- Kaplan, N.M. 1986. Dietary aspects of the treatment of hypertension. *Ann. Rev. Public Health*, 7:503-519.

Karpatkin, M., Altszuler, H. & Karpatkin, S. 1977. Coagulopoietin - prothrombin. A specific humoral factor. *Blood*, 50(Suppl.1):272.

Kaur, A.P., Bhat, C.K. & Grewal, R.B. 1985. Effect of cellulose incorporation in a low fiber diet on fecal excretion and digestibility of nutrients in adolescent girls. *Nutr. Rep. Int.*, 32(2):383-388.

Kelsay, J.L. 1986. Update on fiber and mineral availability. (In Vahouny, G.V. & Kritchevsky, D., eds. *Dietary Fiber: Basic and Clinical Aspects*. New York : Plenum Press. p. 361-372.)

Keys, A. 1980. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, Mass.: Harvard University Press.

Kiehm, T.G., Anderson, J. & Ward, K. 1976. Beneficial effects of high-carbohydrate, high-fiber diet on hyperglycemic diabetic men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 29:895-897.

Kies, C. 1985. Non-soluble dietary fiber effects on lipid absorption and blood-serum lipid patterns. *Lipids*, 20(11):802-807.

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.

Klauff, L.J., Kernoff, L., Vinik, A.I., Jackson, W.P.U. & Jacobs, P. 1981. Sulfonylureas and platelet function. *Am. J. Med.*, 70:627-630.

Klenk, D.C., Hermanson, G.T., Krohn, R.I., Fujimoto, E.K., Mallia, A.K., Smith, P.K., England, J.D., Wiedmeyer, H.M., Little, R.R. & Goldstein, D.E. 1982. Determination of glycosylated hemoglobin by affinity chromatography : comparison with colorimetric and ion-exchange methods, and effects of common interferences. *Clin. Chem.*, 28:2088-2094.

Knapp, H.R., Reilly, I.A.G., Alessandrini, P & FitzGerald, G.A. 1986. In vivo indexes of platelet and vascular function during fish-oil administration in patients with atherosclerosis. *New. Engl. J. Med.*, 314(15):937-942.

Koepp, P. & Hegewisch, S. 1981. Effects of guar on plasma viscosity and related parameters in diabetic children. *Eur. J. Pediatr.*, 137:31-33.

Koerker, D.J., Goodner, C.J., Hansen, B.W., Brown, A.C. & Rubenstein, A.H. 1978. Synchronous, sustained oscilation of C-peptide and insulin in the plasma of fasting monkeys. *Endocrinology*, 102:1649-1652.

Kolterman, O.G. & Olefsky, J.M. 1984. The impact of sulfonylurea treatment upon the mechanisms responsible for the insulin resistance in type II diabetes. *Diabetes Care*, 7(Suppl 1):81-88.

Korsan-Bengtzen, K., Wilhelmsen, L. & Tibblin, G. 1972. Blood coagulation and fibrinolysis in a random sample of 788 men 54 years old: II. Relations of the variables to "risk factors" for myocardial infarction. *Throm. Diath. Haemorr.*, 28:99-108.

Krishnaswamy, K. & Rao, S.B. 1977. Failure to produce atherosclerosis in *macaca radiata* on a high methionine, high-fat, pyridoxine-deficient diet. *Atherosclerosis*, 27:253-258.

Kritchevsky, D. 1979. Dietary interactions. (In Levy, R.I., Rifkind, B.M., Dennis, B.H. et al., eds. Nutrition, Lipids and Coronary Heart Disease. New York, Raven Press. p. 229-246.)

Kritchevsky, D. 1986. Dietary fiber and atherosclerosis. (In Vahouny, G.V. & Kritchevsky, D., eds. Dietary Fiber: Basic and Clinical Aspects. New York: Plenum Press. p. 265-274.)

Kritchevsky, D., Vahouny, G.V. & Story, J.A. 1986. Dietary fibre and lipid metabolism. (In Taylor, T.G. & Jenkins, N.K., eds. Proceedings of the XIII International Congress of Nutrition. London : John Libbey. p. 175-181.)

Kromhout, D., Bosschieter, E.B. & Coulander, C. de L. 1982. Dietary fibre and 10-year mortality from coronary heart disease, cancer and all causes : the Zutphen Study. Lancet, ii:518-521.

Kromhout, D., Bosschieter, E.B. & Coulander, C. de L. 1985. The inverse relationship between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. N. Engl. J. Med., 312:1205-1209.

Kruger, H.S. 1984. 'n Ondersoek na die hypocholesterolemiese effekte van konjak-glukomannan. Ongepubliseerde M.Sc. verhandeling, PU vir CHO, Potchefstroom.

Kuhn, T.S. 1970. The Structure of Scientific Revolutions. 2e Uitgawe. Chicago : University of Chicago Press. p. 24.

Labermeier, U. & Kenney, M.C. 1985. Fibronectin initiates fibrin production by rabbit corneal endothelial cells in vitro. Biochem. Biophys. Res. Commun. 128(3):1114-1117.

Lairon, D., Lafont, H., Vigne, J.L., Nalbone, G., Leonardi, J. & Hauton, J.C. 1985. Effects of dietary fibers and cholestyramine on the activity of pancreatic lipase in vitro. Am. J. Clin. Nutr., 42(4):629-638.

Latto, C. 1976. Postoperative deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, and high-fibre diet (letter). *Lancet*, ii:1197.

Leeds, A.R. 1985., red. *Dietary Fibre Perspectives - Reviews and Bibliography*. London : John Libbey. 358 p.

Leeds, A.R., Ralphs, D.N., Boulos, P., Ebied, F., Metz, G.L., Dilawari, J., Elliot, A. & Jenkins, D.J.A. 1978. Pectin and gastric emptying in the dumping syndrome. *Proc. Nutr. Soc.*, 37(1):23A.

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.

Leveille, G.A. & Sauberlich, H.E. 1966. Mechanism of the cholesterol-depressing effect of pectin in the cholesterol fed rat. *J. Nutr.*, 88(2):209-214.

Leven, R.M., Schick, P.K. & Budzynski, A.Z. 1985. Fibrinogen biosynthesis in isolated guinea pig megakaryocytes. *Blood*, 65(2):501-504.

Li, T-K. & Lumeng, L. 1981. Plasma PLP as indicator of nutrition status: Relationship to tissue vitamin B-6 content and hepatic metabolism. (In Leklem, J.E. & Reynolds, R.D., reds. *Methods in Vitamin B-6 Nutrition*. New York : Plenum. p. 289-296.)

Liang, T.J. & Grieninger, G. 1981. Direct effect of insulin on the synthesis of plasma proteins: Biphasic response of hepatocytes cultured in serum- and hormone-free medium. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 78(11):6972-6976.

Lijnen, 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. 121-136.)

Lijnen, H.R. & Collen, D. 1986. Tissue-type plasminogen activator as a new thrombolytic agent. Abstrak no. 29: Konferensie oor Radionukliedgemarkte Bloedselelemente : Toepassing in Aterosklerose en Trombose. 3-6 Februarie 1986. Bloemfontein, RSA.

Limaos, E.A., Ribeiro, E.B. & Gordon, A.H. 1985. Effect of endogenous pyrogen, corticosteroids and inhibitors of prostaglandins and leukotrienes on the plasma concentrations of haptoglobulin and fibrinogen in rats. Braz. J. Med. Biol. Res., 18(4):549-555.

Lindahl, O., Lindwall, L., Spangberg, A., Stenram, A. & Ockerman, P.A. 1984. A vegan regimen with reduced medication in the treatment of hypertension. Br. J. Nutr., 52(1):11-20.

Lindahl, O., Lindwall, L. Spangberg, A., Stenram, A. & Ockerman, P.A. 1985. Vegan regimen with reduced medication in the treatment of bronchial asthma. J. Asthma, 22(1):45-55.

Lowe, G.D.O., Drummond, M.M., Lorimer, A.R., Hutton, I., Forbes, C.D., Prentice, C.R.M. & Barbenel, J.C. 1980. Relation between extent of coronary artery disease and blood viscosity. Br. Med. J., 280:673-674.

Lubbe, A.M. 1971. Dietary evaluation. S.A. Med. J., 45:1289-1297.

Lufkin, E.G., Fuss, D.N. & O'Fallen, W.M. 1976. Increased Willebrand factor in diabetes mellitus and cigarette smokers. Clin. Res. , 24:571A.

- Macfarlane, C.M., Tsakalakos, N. & Taljaard, J.J.F. 1985. Value of glycosylated haemoglobin determination in diabetic pregnancy. *S.A. Med. J.*, 68:310-312.
- MacKay, N. & Hume, R. 1964. Fibrinolytic activity in diabetes mellitus. *Scott. Med. J.*, 9:359-364.
- Malhotra, S.L. 1968. Studies in blood coagulation, diet, and ischaemic heart disease in two population groups in India. *Br. Heart J.*, 30:303-308.
- Maloff, B.L. & Lockwood, D.H. 1981. In vitro effects of a sulfonylurea on insulin action in adipocytes : potentiation of insulin-stimulated hexose transport. *J. Clin. Invest.*, 68:85-90.
- Mann, J.I. 1985. Fiber and diabetes. *Diabetes Care*, 8(2):192-193.
- Manning, E.B., Mann, J.I., Sophangisa, E. & Truswell, A.S. 1974. Dietary patterns in urbanised Blacks. *S.A. Med. J.*, 48:485-498.
- Manucci, P.M. & Vigano, S. 1982. Deficiencies of protein C, an inhibitor of blood coagulation. *Lancet*, ii:463-467.
- Margetts, B.M., Beilin, L.J., Armstrong, B.K. & Vandongen, R. 1985. A randomized control trial of a vegetarian diet in the treatment of mild hypertension. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 12(3):263-266.
- 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. 1985. Fibrinogen : a possible link between social class and coronary heart disease. *Br. Med. J.*, 291:1312-1314.

Marshall, E. 1986. Diet advice, with a grain of salt and a large helping of pepper. *Science*, 231(4738):537-539.

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

Martin, D.W. 1985. Blood plasma and clotting. (In Martin, D.W., Mayes, P.A., Rodwell, V.W., Granner, D.K., eds. *Harper's Review of Biochemistry*. 20e uitgawe. Los Altos: Lange Medical Publications. p. 635-648.)

Masperi, R., Mussoni, L., Bini, A., Donati, M.B. & Chiumello, G. 1980. Hemostatic variables in uncomplicated diabetic children. *Thromb. Haem.*, 43:227-232.

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.

Mayne, J.M., Bridges, J.M. & Weewor, J.A. 1970. Platelet plasma fibrinogen and factor VIII levels in diabetes mellitus. *Diabetologia*, 6:436-444.

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

McGregor, L., Morazain, R. & Renaud, S. 1980. A comparison of the effects of dietary short and long chain saturated fatty acids on platelet functions, platelet phospholipids, and blood coagulation in rats. *Lab. Invest.*, 43(5):438-442.

McIntyre, N., Holdsworth, C.D. & Turner, O.S. 1964. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet*, ii:20-21.

- McKay, L.F., Eastwood, M.A. & Brydon, W.G. 1985. Methane excretion in man - a study of breath, flatus and faeces. *Gut*, 26:69-74.
- McMillan, D.E. 1974. Disturbance of serum viscosity in diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.*, 53:1071-1079.
- McMillan, G.C. 1985. Nature and definitions of atherosclerosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 454:1-4.
- McMurry, M.P., Connor, W.E. & Cerqueira, M.T. 1981. 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.
- Meade, T.W. 1981. Diet, haemostatic function and ischaemic heart disease. (In Turner, M.R., red. *Nutrition and Health. A Perspective. The Current Status of Research on Diet-Related Diseases*. London : MTP Press Ltd. p. 231-241.)
- 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., Brozovic, M., Chakrabarti, R., Haines, A.P., North, W.R.S. & Stirling, Y. 1978. Ethnic group comparisons of variables associated with ischaemic heart disease. *Br. Heart J.*, 40:789-795.
- 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., 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.

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., Vickers, M.V., Thompson, S.G., Stirling, Y., Haines, A.P. & Miller, G.J. 1985. Epidemiological characteristics of platelet aggregability. *Br. Med. J.*, (Clin. Res.) 290(6466):428-432.

Mellbring, G., Dahlgren, S. & Wiman, B. 1985. Prediction of deep vein thrombosis after extensive abdominal operations by the quotient between plasmin-alpha-2-antiplasmin complex and fibrinogen concentration in plasma. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 161(4):339-342.

Menon, S., Kendal, R.Y., Dewar, H.A. & Newell, D.J. 1968. Effect of onions on blood fibrinolytic activity. *Br. Med. J.*, 3:351.

Merck, E. 1984. *Hematological Laboratory Methods*. Darmstadt : E. Merck p. 8-9.

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

Mia, F.B. 1983. Dietary habits and customs and anthropometry of Transvaal Indians with special reference to coronary heart disease. Ongepubliseerde M.Sc. verhandeling, : PU vir CHO, Potchefstroom.

- Middle, F.A., Bannister, A., Bellingham, A.J. & Dean, P.D.G. 1983. Separation of glycosylated haemoglobins using immobilized phenylboronic acid. *Biochem. J.*, 209:771-779.
- Mikhailidis, D.P., Barradas, M.A., Maris, A., Jeremy, J.Y. & Dandona, P. 1985. Fibrinogen mediated activation of platelet aggregation and thromboxane A₂ release : pathological implications in vascular disease. *J. Clin. Pathol.*, 38(10):1166-1171.
- Miller, G.J., Martin J.C., Webster, J., Wilkes, H., Miller, N.E., Wilkinson, W.H. & Meade, T.W. 1986a. Association between dietary fat intake and plasma factor VII coagulant activity - a predictor of cardiovascular mortality. *Atherosclerosis*, 60:269-277.
- Miller, G.J., Seghatchian, M.J., Walter, S.J., Howarth, D.J., Thompson, S.G., Esnouf, M.P. & Meade, T.W. 1986b. An association between factor VII coagulant activity and thrombin activity induced by surface/cold exposure of normal human plasma. *Brit. J. Haematol.*, 62:379-384.
- Miller, G.J., Walter, S.J., Stirling, Y., Thompson, S.G., Esnouf, M.P. & Meade, T.W. 1985. Assay of factor VII activity by two techniques : evidence for increased conversion of VII to α VIIa in hyperlipidemia, with possible implications for ischaemic heart disease. *Brit. J. Haematol.*, 59:249-258.
- Miller, N.E. 1984. Why does plasma low density lipoprotein concentration in adults increase with age? *Lancet*, i:263-266.
- Miller, R.E. 1981. Pancreatic neuroendocrinology : Peripheral neural mechanisms in the regulation of the Islets of Langerhans. *Endocrine Rev.*, 2(4):471-494.

Moncada, S., Gryglewski, R.J., Bunting, S. & Vane, J.R. 1976. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*, 263:663-665.

Moncada, S. & Radomski, M.W. 1985. The problems and the promise of prostaglandin influences in atherogenesis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 454:121-130.

Mongeau, R. & Brassard, R. 1985. Dietary fiber and fecal characteristics in rats - effects of level and particle size of bran. *J. Food Science*, 50(3):654-656.

Montague, W. & Taylor, K.W. 1968. Regulation of insulin secretion by short chain fatty acids. *Nature*, 217(131):853.

Moore, S. 1985. Thrombosis and atherogenesis - the chicken and the egg. Contribution of platelets in atherogenesis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 454:146-153.

Morgan, L.M., Goulder, T.J., Tsiolakis, D. Marks, V. & Alberti, K.G.M.M. 1979. The effect of unabsorbable carbohydrate on gut hormones. *Diabetologia*, 17:85-89.

Morgan, L.M., Tredger, T.A., Madden, A., Kwasowski, P. & Marks, V. 1985. The effect of guar gum on carbohydrate-, fat-, and protein-stimulated gut hormone secretion. *Br. J. Nutr.*, 53(3):467-475.

Morris, J.N. & Crawford, M.D. 1961. Atherosclerosis and coronary (ischaemic) heart disease. *Lancet*, 1:47-48.

Muhlhauser, I., Schernthaner, G., Silberbauer, K., Sinzinger, H. & Kaliman, J. 1980. Platelet proteins (beta-TG and PF4) in atherosclerosis and related diseases. *Artery*, 8:73-79.

- Munoz, J.M. 1984. Fiber and diabetes. *Diabetes Care*, 7(3):297-300.
- Mushett, C.W. & Emerson, G.A. 1956. Arteriosclerosis in pyridoxine-deficient monkeys and dogs. *Fed. Proc.*, 15:526 (abstract).
- Mustard, J.F., Kinlough-Rathbone, R.L. & Packham, M.A. 1980. Prostaglandins and platelets. *Ann. Rev. Med.*, 31:89-96.
- Mustard, J.F. & Packham, M.A. 1984. Platelets and diabetes mellitus. (Editorial retrospective.) *N. Engl. J. Med.*, 311(10):665-667.
- National Advisory Committee on Nutrition Education. 1983. *Proposals for Nutritional Guidelines for Health Education in Britain*. London : Health Education Council.
- National Diabetes Data Group. 1984. Report of the expert committee on glycosylated hemoglobin. *Diabetes Care*, 7(6):602-606.
- Nattrass, M. 1986. Treatment of type II diabetes. *Br. Med. J.*, 292:1033-1034.
- Needleman, P., Raz, A., Minkes, M.S., Ferrendelli, J.A. & Sprecher, H. 1979. Triene prostaglandins : prostacyclin and thromboxane biosynthesis and unique biological properties. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 76:944-948.
- Neprokoeff, C.M., Lakshmanan, M.R., Ness, G.C., Dugan, R.E. & Porter, J.W. 1974. Regulation of the diurnal rhythm of rat liver β -hydroxy- β -methylglutaryl coenzyme A reductase activity by insulin, glucagon, cyclic AMP, and hydrocortisone. *Arch. Biochem. Biophys.*, 160:387-393.
- Nestel, P.J., Billington T. & Smith, B. 1981. Low density and high density lipoprotein kinetics and sterol balance in vegetarians. *Metabolism*, 30:941-945.

Nguyen, L.B., Gregory, J.F. & Damron, B.L. 1981. Effects of selected polysaccharides on the bioavailability of pyridoxine in rats and chicks. *J. Nutr.*, 111(8):1403-1410.

Nidy, E.G. & Johnson, R.A. 1978. Synthesis of prostaglandin I_3 (PGI_3). *Tetrahedron Lett.*, 27:2375-2378.

Niewiarowsky, S. & Rao, A.K. 1983. Contribution of thrombogenic factors to the pathogenesis of atherosclerosis. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 26:197-222.

Nikkilä, E.A., Huttunen, J.K. & Ehnholm, C. 1977. Postheparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase in diabetes mellitus. Relationship to plasma triglyceride metabolism. *Diabetes*, 26:11-21.

Nikkilä, E.A., Taskinen, M-R., Rehunen, S. & Harkonen, M. 1978. Lipoprotein lipase activity in adipose tissue and skeletal muscle of runners : relation to serum lipoproteins. *Metabolism*, 27:1661-1671.

Noma, A. 1983. ATP-regulated K^+ channels in cardiac muscle. *Nature*, 305:147-148.

Nordoy, A. 1981. Lipids and thrombogenesis. *Ann. Clin. Res.*, 13:50-61.

Nutrition Sub-Committee of the British Diabetic Association's Medical Advisory Committee. 1982. Dietary recommendations for diabetics for the 1980s- A policy statement by the British Diabetic Association. *Hum. Nutr.: Appl. Nutr.*, 36A:378-394.

Oberholzer, V.G., Levin, B., Burgess, E.A. & Young, W.F. 1967. Methylmalonic aciduria. An inborn error of metabolism leading to chronic metabolic acidosis. *Arch. Dis. Child.*, 42:492-504.

- Oberleas, D. 1983. Phytate content in cereals and legumes and methods of determination. *Cereal Foods World*, 28:352-357.
- O' Brien, J.R. 1955. Relation of blood-coagulation to lipaemia. *Lancet*, ii:690-693.
- 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. & Miller, L.T. 1985. Effect of dietary egg on variability of plasma cholesterol levels and lipoprotein cholesterol. *Am. J. Clin. Nutr.*, 42:421-431.
- Olefsky, J.M. & Reaven, G.M. 1978. Effects of sulfonylurea therapy on insulin binding to mononuclear leukocytes of diabetic patients. *Am. J. Med.*, 60:89-95.
- Oliver, M.F. 1982. Diet and coronary heart disease. *Hum. Nutr. : Clin. Nutr.*, 36C:413-427.
- Oliver, M.F. 1983. Targeting coronary risk factor control. *Lancet*, ii:449.
- Olson, R.E. 1984. The function and metabolism of vitamin K. *Ann. Rev. Nutr.*, 4:281-337.
- Osterud, B. & Rapaport, S.I. 1977. Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII : additional pathway for initiating blood coagulation. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 7:5260-5264.
- Owen, R.L. & Brandborg, L.L. 1977. Jejunal morphologic consequences of vegetarian diet in humans. *Gastroenterology*, 72(A 88):111.

Packard, C.J., McKinney, L., Carr, K. & Sheperd, J. 1983. Cholesterol feeding increases low density lipoprotein synthesis. *J. Clin. Invest.*, 72:45-51.

Packham, M.A. & Mustard, J.F. 1986. The role of platelets in the development and complications of atherosclerosis. *Sem. Hematol.*, 23(1):8-26.

Painter, N. 1985. Diverticular disease of the colon. (In Trowell, H., Burkitt, D. & Heaton, K., eds. *Dietary Fibre, Fibre-Depleted Foods and Disease*. London: Academic Press. p. 145-160.)

Palini, M., Lipinski, I., Garewick, V. & Grodon, E.E. 1977. Low molecular weight fibrinogen in diabetes mellitus. *Diabetes*, 26(Suppl):369(abstract).

Pandolfi, M., Almer, L.O. & Holmberg, L. 1974. Increased von Willebrand antihaemophilic factor A in diabetic retinopathy. *Acta. Ophthalmol.*, 52:823-828.

Patrassi, G.M., Vettor, R., Padovan, D. & Girolami, A. 1982. Contact phase of blood coagulation in diabetes mellitus. *Eur. J. Clin. Invest.*, 12:307-311.

Pederson, O., Hjøllund, E., Lindskov, H.O., Helms, P., Sørensen, N.S. & Ditzel, J. 1982. Increased insulin receptor binding to monocytes from insulin dependent diabetic patients after low fat, high starch, high fiber diet. *Diabetes Care*, 5:284-291.

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

Perley, M.J. & Kipnis, D.M. 1967. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J. Clin. Invest.*, 46(12):1954-1962.

Peterson, C.M. & Jones, R.L. 1977. Minor hemoglobins, diabetic "control" and diseases of postsynthetic protein modification. *Ann. Intern. Med.*, 87(4):489-491.

Peterson, C.M., Koenig, R.K., Jones, R.L., Melvin, E.T. & Lehrman, M.L. 1977(a). Reversible hematologic sequelae of diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.*, 86:425-429.

Peterson, C.M., Koenig, R.K., Jones, R.L., Saudek, C.D. & Cerami, A. 1977(b). Correlation of serum triglyceride levels and hemoglobin A1c concentrations in diabetes mellitus. *Diabetes*, 26:507-509.

Peterson, D.B. 1985. Fibre and diabetes - new perspectives. (In Leeds, A.R., red. *Dietary Fibre Perspectives - Reviews and Bibliography*. London : John Libbey. p. 47-60.)

Pfeiffer, E.F., Raptis, S. & Ziegler, R. 1976. Interaction between gastrointestinal hormones and endocrine regulation. *Z. Gastroenterol.*, 14(2):70-94.

Phillipson, B.E., Rothrock, D.W., Connor, W.E., Harris, W.W. & Illingworth, D.R. 1985. Reduction of plasma lipids, lipoproteins and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. M.*, 312:1210-1216.

Pickart, L.R. & Thaler, M.M. 1980. Fatty acids, fibrinogen and blood flow: A general mechanism for hyperfibrinogenemia 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.

Pirart, J. 1977. Diabète et complications dégénératives. Présentation d'une étude prospective portant sur 4400 cas observés entre 1947 et 1973. *Diabète. Metab.*, 3:97-107.

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.

Porikos, K. & Hagemen, S. 1986. Is fiber satiating? Effects of a high fiber preload on subsequent food intake of normal-weight and obese young men. *Appetite*, 7(2):153-162.

Porter, K.R. & Hawn, C. v. Z. 1947. The culture of tissue culture cells in clots formed from purified bovine fibrinogen and thrombin. *Proc. Soc. Exp. Med.*, 65:309-314.

Prasad, K.N. & Sinha, P.K. 1976. Effect of sodium butyrate on mammalian cells in culture: a review. *In Vitro*, 12:125-132.

Princen, H.M., Moshage, H.J., de Haard, H.J., van Gemert, P.J. & Yap, S.H. 1984. The influence of glucocorticoid on the fibrinogen messenger RNA content of rat liver in vivo and in hepatocyte suspension culture. *Biochem. J.*, 220(3):631-637.

Princen, H.M., Moshage, H.J., Emeis, J.J., de Haard, H.J., Nieuwenhuizen, W. & Yap, S.H. 1985. Fibrinogen fragments X, Y, D and E increase levels of plasma fibrinogen and liver mRNAs coding for fibrinogen polypeptides in rats. *Thromb. Haem.*, 53(2):212-215.

Proia, A.D., McNamara, D.J., Edwards, K.D.G. & Anderson, K.E. 1981. Effects of dietary pectin and cellulose on hepatic and intestinal mixed-function-oxidations and hepatic 3-hydroxy-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase in the rat. *Biochem. Pharmacol.*, 30(18):2553-2558.

- Prowse, C.V., Vigano, S., Borsey, D.O. & Dawes, J. 1980. The release of beta thromboglobulin from platelets during the clotting of whole blood. *Thromb. Res.*, 17:433-443.
- Prydz, H. 1964. Studies on proconvertin (factor VII). V. Biosynthesis in suspension cultures of rat liver cells. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 16:540-548.
- Prydz, H. 1986. Triggering of the extrinsic blood coagulation system. (In Lane, D.A., Henschen, A. & Jasani, M.K., eds. *Fibrinogen - Fibrin formation and Fibrinolysis*. Vol. 4. New York : Walter de Gruyter. p. 325-335.)
- Pyorala, K. 1979. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease : results from two population studies in Finland. *Diabetes Care*, 2:131-141.
- Quintão, E., Grundy, S.M. & Ahrens, E.H. 1971. Effects of dietary cholesterol on the regulation of total body cholesterol in man. *J. Lipid. Res.*, 12:233-246.
- Qureshi, A.A., Burger, W.C., Prentic, N., Bird, H.R. & Sunde, M.L. 1980. Regulation of lipid metabolism in chicken liver by dietary cereals. *J. Nutr.*, 110(3):388-393.
- Rahbar, S., Blumenfeld, O. & Ranney, H.M. 1969. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 36:838-843.
- Rall, L.B., Bell, G.I., Caput, D., Truett, M.A., Masiarz, F.R., Najarian, R.C., Valenzuela, P., Anderson, H.D., Din, N. & Hansen, B. 1985. Factor VIII:C synthesis in the kidney. *Lancet*, i:44. (letter).

Rampling, M.W. & Challoner, T. 1983. Theoretical analysis of the effects of varying fibrinogen concentration and haematocrit on the flow characteristics of blood in cylindrical tubes. *Biorheology* , 20:141-152.

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.

Rayfield, E.J., Ault, M.J., Keusch, G.T., Brothers, M.J., Nechemias, C. & Smith, H. 1982. Infection and diabetes : the case for glucose control. *Am. J. Med.*, 72:439-450.

Read, N.W. 1986. Dietary fiber and bowel transit. (In Vahouny, G.V. & Kritchevsky, D., eds. *Dietary Fiber : Basic and Clinical Aspects*. New York : Plenum Press. p. 81-100.)

Reckless, J.P.D., Betteridge, D.J., Wu, P., Payne, B. & Galton, D.T. 1978. High-density and low-density lipoproteins and prevalence of vascular disease in diabetes mellitus. *Br. Med. J.*, 1:883-886.

Reeve, E.B. & Franks, J.J. 1974. Fibrinogen synthesis, distribution and degradation. *Sem. Thromb. Hemos.*, 1:129-175.

Reid, H.L. 1982. Plasma fibrinogen levels in Nigerian (Ibos): normal adults, pregnancy and in fetal cord blood. *East Afr. Med. J.*, 59:523-528.

Reid, H.L. & Anah, C.O. 1985. Haemorheological parameters in hypertensive Nigerians with and without sickle-cell trait. *Angiology*, 36(6):379-386.

Reid, H.L., Obi, G.O. & Oli, J.M. 1984. Reduced erythrocyte deformability and hyperfibrinogenemia in Nigerian diabetics with hemoglobin genotype HbAA. *Acta Diabet. Lat.*, 21(2):105-114.

- Reiner, A.P. & Bell, W.R. 1984. The fibrinolytic system in man. *CRC Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2(1):33-81.
- Reinhold, J.G., Garcia, L.J.S. & Garzon, P. 1981. Binding of iron by fiber of wheat and maize. *Am. J. Clin. Nutr.*, 34:1384-1391.
- Report of the Committee for the Assessment of Biometric Aspects of Controlled Trials of Hypoglycemic Agents. 1975. *J. Am. Med. A.*, 231:583-608.
- Riccardi, G., Rivellese, A., Pacioni, D., Genovese, S., Mastranzo, P. & Mancini, M. 1984. Separate influence of dietary carbohydrate and fibre on the metabolic control in diabetes. *Diabetologia*, 26:116-121.
- Rinehart, J.F. & Greenberg, L.D. 1951. Pathogenesis of experimental arterosclerosis in pyridoxine deficiency. *Arch. Pathology*, 51:12-18.
- Rinehart, J.F. & Greenberg, L.D. 1956. Vitamin B-6 deficiency in the rhesus monkey. *Am. J. Clin. Nutr.*, 4:318-328.
- Roberts, S.L., McMurry, M.P. & Connor, W.E. 1981. Does egg feeding (i.e. dietary cholesterol) affect plasma cholesterol levels in humans? The result of a double-blind study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 34:2092-2099.
- Roediger, W.E.W. 1982. Utilization of nutrients by isolated cells of the rat colon. *Gastroenterol.*, 83(2):424-429.
- Roediger, W.E.W. & Moore, A. 1981. Effect of short-chain fatty acid on sodium absorption in isolated human colon perfused through the vascular bed. *Dig. Dis. Sci.*, 26(2):100-106.
- Rolandelli, R.H., Koruda, M.J., Settle, R.G. & Rombeau, J.L. 1986. The effect of enteral feedings supplemented with pectin on the healing of colonic anastomoses in the rat. *Surgery*, 99(6):703-707.

Rorsman, P. & Trube, G. 1985. Evidence that glucose-induced depolarization in the pancreatic β -cells involves the closure of an ATP-dependent K^+ -channel. *Acta Physiol. Scand.*, 124(Suppl. 542):147.

Rose, C.S., Gyorgy, P., Butler, M., Andres, R., Norris, A.H., Schok, N.W., Tobin, J., Brin, M. & Spiegel, H. 1976. Age differences in vitamin B₆ status in 617 men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 29:847-853.

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

Roth, G. & Leitzmann, C. 1985. Fibre and the large gut. (In Leeds, A.R., red. *Dietary Fibre Perspectives - Reviews and Bibliography*. London : John Libbey. p. 3-22.)

Rouse, I.L., Beilin, L.J., Armstrong, B.K. & Van Dongen, R. 1984. Vegetarian diet, blood pressure and cardiovascular risk. *Aust. N.Z. J. Med.*, 14(4):439-443.

Rouse, I.L., Beilin, L.J., Mahoney, D.P., Margetts, B.M., Armstrong, B.K., Record, S.J., Van Dongen, R. & Barden, A. 1986. Nutrient intake, blood pressure, serum and urinary prostaglandins and serum thromboxane B₂ in a controlled trial with a lacto-ovo-vegetarian diet. *J. Hypertens.*, 4(2):241-250.

Roy, A.K., Sarkar, J., Bhadra, R. & Datta, A.G. 1985. Effect of amines on fibrinogen synthesis. *Arch. Biochem. Biophys.*, 239(2):364-367.

Royal College of Physicians of London and British Cardiac Society. 1976. Prevention of coronary heart disease. *J. R. Coll. Physicians Lond.*, 10:213-275.

- Ruppin, H., Bar-Meir, S., Soergel, K.H., Wood, C.M. & Schmitt, M.G. Jr. 1980. Absorption of short-chain fatty acids by the colon. *Gastroenterol.*, 78(6):1500-1507.
- Russel, J. & Bass, P. 1985. Canine gastric emptying of fiber meals : influence of meal viscosity and antroduodenal motility. *Am. J. Physiol.*, 249 :G662.
- Russel, N.J., Powell, G.M., Jones, J.G., Winterburn, P.J. & Basford, J.M., eds. 1982. *Blood Biochemistry*. London : Croom Helm. p. 116-130.
- Rutishauser, I.H.E. 1985. Estimation of dietary fiber supply (letter). *Am. J. Clin. Nutr.*, 41:824-826.
- Rylance, P.B., Gordge, M.P., Dodd, N.J., Grenfell, A., Watkins, P.J. & Parsons, V. 1986. Enhanced platelet function and high fibrinogen in uremic diabetics: A hypercoagulable state? *Transplan. Proc.*, 18(6):1609-1610.
- Salonen, E.M., Vartio, T., Hedman, K. & Vaheri, A. 1984. Binding of fibronectin by the acute phase reactant C-reactive protein. *J. Biol. Chem.*, 259(3):1496-1501.
- Samuel, P., McNamara, D.J. & Shapiro, J. 1983. The role of diet in the etiology and treatment of atherosclerosis. *Ann. Rev. Med.*, 34:179-194.
- SAS® User's Guide. 1985. Basics, Version 5 Edition; Statistics, Version 5 Edition. Cary, North Carolina : SAS Institute Inc.
- Shires, R., Joffe, B.I. & Seftel, H.C. 1978. Intravenous fat tolerance in obese Africans with varying grades of carbohydrate tolerance. *Atherosclerosis*, 31:59-64.

Schneeman, B.O. 1985. Effects of nutrients and nonnutrients on food intake. *Am. J. Clin. Nutr.*, 42(5 Suppl):966-972.

Schneeman, B.O. & Lefevre, M. 1986. Effects of fiber on plasma lipoprotein composition. (In Vahouny, G.V. & Kritchevsky, D., eds. *Dietary Fiber: Basic and Clinical Aspects*. New York : Plenum. p. 309-321.)

Schonfeld, G., Patsch, W., Rudel, L.L., Nelson, C., Epstein, M. & Olson, R.E. 1982. Effects of dietary cholesterol and fatty acids on plasma lipoproteins. *J. Clin. Invest.*, 69:1072-1080.

Seedat, Y.K., Seedat, M.A. & Hackland, D.B.T. 1982. Biosocial factors and hypertension in urban and rural Zulu. *S. Afr. Med. J.*, 61:999-1002.

Segal, I. & Walker, A.R. 1986. Low-fat intake with falling fiber intake commensurate with rarity of noninfective bowel diseases in blacks in Soweto, Johannesburg, South Africa. *Nutr. Cancer*, 8(3):186-191.

Serfontein, W.J., Ubbink, J.B., De Villiers, L.S. & Becker, P.J. 1986. Depressed plasma pyridoxal-5'-phosphate levels in tobacco-smoking men. *Atherosclerosis*, 59:341-346.

Serfontein, W.J., Ubbink, J.B., De Villiers, L.S., Rapley, C.H. & Becker, P.J. 1985. Plasma pyridoxal-5-phosphate level as risk index for coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 55:357-361.

Shainoff, J.R. & Page, I.H. 1972. Deposition of modified fibrinogen within the aortic intima. *Atherosclerosis*, 16:287-305.

Shapiro, S.S. & McCord, S.M. 1978. Prothrombin. (In Spaet, T.H., red. *Progress in Hemostasis and Thrombosis*. Vol. 4. New York : Grune & Stratten. p. 177-209.)

Silvis, N. 1986. Die invloed van 'n gebruiklike hoë eierinname op die lipoproteïenprofiel van 'n groep swart plaasarbeiders. Ongepubliseerde M. Sc. verhandeling, PU vir CHO, Potchefstroom.

Simpson, H.C.R., Lousley, S., Geekie, M., Simpson, R.W., Carter, R.D., Hockaday, T.D.R. & Mann, J.I. 1981. A high carbohydrate leguminous fibre diet improves all aspects of diabetic control. *Lancet*, i:1-5.

Simpson, H.C.R., Mann, J.I., Chakrabarti, R., Imeson, J.D., Stirling, Y., Tozer, M., Woolf, L. & Meade, T.W. 1982. Effect of high fibre diet on haemostatic variables in diabetes. *Br. Med. J.*, 284:1608.

Simpson, H.C.R., Mann, J.I., Meade, T.W., Chakrabarti, R., Stirling, Y. & Woolf, L. 1983. Hypertriglyceridaemia and hypercoagulability. *Lancet*, i:786-790.

Simpson, L.O. 1984. Smoking, abnormal haemorheology and the pathogenesis of coronary heart disease. *Med. Hypotheses*, 14:21-26.

Sinzinger, H. 1986. Role of platelets in atherosclerosis. *Sem. Thromb. Hemos.*, 12(2):125-133.

Sinzinger, H., Silberbauer, K., Feigl, W., Wagner, O., Winter, M. & Auerswald, W. 1979. Prostacyclin activity is diminished in different types of morphologically controlled human atherosclerotic lesions. *Thromb. Haem.*, 42:803-804.

Sirek, O.C., Sirek, A. & Cukerman, E. 1981. Intermittent hyperinsulinaemia and arterial glycoaminoglycans in dogs. *Diabetologia*, 21:154-159.

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.

Smith, E.B. & Walker, J.E. 1986. Soluble fibrin/fibrinogen related antigen in human intima in relation to atherogenesis. (In Lane, D.A., Henschen, A. & Jasani, M.K., eds. *Fibrinogen-Fibrin Formation and Fibrinolysis*. Vol 4. New York : Walter de Gruyter. p. 363-370.)

Smith, U. & Holm, G. 1982. Effect of a modified guar gum preparation on glucose and lipid levels in diabetics and healthy volunteers. *Atherosclerosis*, 45:1-10.

Snedecor, G.W. & Cochran, W.G. 1967. *Statistical Methods*. 6e uitgawe. Ames, Iowa : Iowa State University Press. 593p.

Snowdon, D.A. & Phillips, R.L. 1985. Does a vegetarian diet reduce the occurrence of diabetes? *Am. J. Public. Health*, 75(5):507-512.

Sorenson, A.W., Calkins, B.M., Connolly, M.A. & Diamond, E. 1985. Comparison of nutrient intake determined by four dietary intake instruments. *J. Nutr. Ed.*, 17(3):92-99.

Southgate, D.A.T. 1976. The chemistry of dietary fiber. (In Spiller, G.A. & Amen, R.J. eds. *Fiber in Human Nutrition*. New York : Plenum. p. 31-72.)

Southgate, D.A.T. 1986. The relation between composition and properties of dietary fiber and physiological effects. (In Vahouny, G.V. & Kritchevsky, D., eds. *Dietary Fiber : Basic and Clinical Aspects*. New York : Plenum Press. p. 35-48.)

Southgate, D. & Englyst, H. 1985. Dietary fibre : Chemistry, physical properties and analysis. (In Trowell, H., Burkitt, D. & Heaton, K., eds. *Dietary Fibre, Fibre-Depleted Foods and Disease*. London : Academic Press. p. 31-55.)

Special Report Committee Canadian Diabetes Association. 1981. Guidelines for the nutritional management of diabetes mellitus. *J. Can. Diet. Assoc.*, 42:110-118.

Spiller, G.A. & Jenkins, D.J.A. 1986. Dietary fibre supplements, physiological and pharmacological aspects : a workshop report. (In Taylor, T.G. & Jenkins, N.K., eds. *Proceedings of the XIII International Congress of Nutrition*. London : John Libbey. p. 184-185.)

Stalder, M., Pometta, D. & Suenram, A. 1981. Relationship between plasma insulin levels and high density lipoprotein cholesterol levels in healthy men. *Diabetologia*, 21:544-548.

Stanley, J.C. & Newsholme, E.A. 1985. The effect of dietary guar gum on the activities of some key enzymes of carbohydrate and lipid-metabolism in mouse liver. *Brit. J. Nutr.*; 53(2):215-222.

Steiner, G. 1981. Diabetes and atherosclerosis : an overview. *Diabetes*, 30(Suppl. 2):1-7.

Stenflo, J. 1976. A new vitamin K-dependent protein. Purification from bovine plasma and preliminary characterization. *J. Biol. Chem.*, 251:355-363.

Stenflo, J. 1984. Structure and function of protein C. *Semin. Thromb. Hematol.*, 10:109-121.

Steyn, K., Jooste, P.L., Langenhoven, M.L., Benade, A.J.S., Rossouw, J.E., Steyn, M., Jordaan, P.C.J. & Parry, C.D.H. 1985. Coronary risk factors in the coloured population of the Cape Peninsula. *S. Afr. Med. J.*, 67:619-625.

Stirling, Y., Woolf, L., North, W.R., Seghatchian, M.J. & Meade, T.W. 1984. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb. Haem.*, 52(2):176-182.

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

Storer, G.B., Trimble, R.P., Illman, R.J., Snoswell, A.M. & Topping, D.L. 1983. Effects of dietary oat bran and diabetes on plasma and caecal volatile fatty acids in the rat. *Nutr. Res.*, 3:519-526.

Story, J.A. 1981. The role of dietary fiber in lipid metabolism. (In Paoletti, R. & Kritchevsky, D., eds. *Advances in Lipid Research*. New York : Plenum Press. p. 229-245.)

Story, J.A. 1986. Modification of steroid excretion in response to dietary fiber. (In Vahouny, G.V. & Kritchevsky, D., eds. *Dietary Fiber : Basic and Clinical Aspects*. New York : Plenum Press. p. 253-263.)

Story, J.A., Czarnecki, S.K., Tepper S.A. & Kritchevsky, D. 1981. Dose response to dietary cholesterol in the rat. *Nutr. Rep. Int.*, 24(3):465-470.

Story, L., Anderson, J.W., Chen, W.J.L., Karounos, D. & Jefferson, B. 1985. Adherence to high-carbohydrate, high-fiber diets: Long-term studies of non-obese diabetic men. *J. Am. Diet. Assoc.*, 85(9):1105-1110.

Stout, R.W. 1981. The role of insulin in atherosclerosis in diabetics and non-diabetics : a review. *Diabetes*, 30(Suppl. 2):54-57.

Stuart, J. 1984. The acute-phase reaction and haematological stress syndrome in vascular disease. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.*, 3(2):115-129.

Stuart, J. 1985. Erythrocyte rheology. *J. Clin. Pathol.*, 38:965-977.

- Sturgess, N.C., Ashford, M.L.J., Cook, D.L. & Hales, C.N. 1985. The sulphonylurea receptor may be an ATP-sensitive potassium channel. *Lancet*, ii:474-475.
- Sugrue, D.D., Trayner, I., Thompson, G.R., Vere, V.J., Dimeson, J., Sitrling, Y. & Meade, T.W. 1985. Coronary artery disease and haemostatic variables in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Br. Heart J.*, 53:265-268.
- Suttie, J.W. 1985. Vitamin K-dependent carboxylase. *Ann. Rev. Biochem.*, 54:459-477.
- Switzer, M.E. & McKee, P.A. 1977. Some effects of calcium on the activation of human factor VIII/von Willebrand factor protein by thrombin. *J. Clin. Invest.*, 60:819-828.
- Sykes, S., Morgan, L.M., English, J. & Marks, V. 1980. Evidence for preferential stimulation of gastric inhibitory polypeptide secretion in the rat by actively transported carbohydrates and their analogues. *J. Endocr.*, 85:201-207.
- Takemura, J., Seino, Y., Yamamura, T., Tsuda, K., Seino, S., Itoh, N. & Imura, H. 1982. The role of endogenous gastric inhibitory poly-peptide in the entero-insular axis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54(5):909-913.
- Tanser, A.R. 1967. Fibrinolytic response of diabetics and non-diabetics to adrenaline. *J. Clin. Pathol.*, 20:231-235.
- Taylor, R.H. 1985. Dietary fiber, gastroenterology and nutrition. *Curr. Op. Gastroenterol.*, 1(2):330-335.
- Thomas, D.P. 1985. Venous thrombogenesis. *Ann. Rev. Med.*, 36:39-50.

- Thorne, M.J., Thompson, L.U. & Jenkins, D.J.A. 1983. Factors affecting starch digestibility and the glycemic response with special reference to legumes. *Am. J. Clin. Nutr.*, 38:481-488.
- Todd, K.S., Hudes, M. & Calloway, D.H. 1983. Food intake measurement: problems and approaches. *Am. J. Clin. Nutr.*, 37:139-146.
- Tollefsen, D.M., Jackson, L.M. & Majerus, P.W. 1975. Binding of the products of prothrombin activation to human platelets. *J. Clin. Invest.*, 56:241-245.
- Topping, D.L., Illman, R.J., Taylor, M.N. & McIntosh, G.H. 1985. Effects of wheat bran and porridge oats on hepatic portal venous volatile fatty acids in the pig. *Ann. Nutr. Metab.*, 29(6):325-331.
- Trowell, H. 1978. The development of the concept of dietary fiber in human nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.*, 31:S3-S11.
- Trowell, H. 1985. Dietary fibre : a paradigm. (In Trowell, H., Burkitt, D. & Heaton, K., eds. *Dietary Fibre, Fibre Depleted Foods and Disease*. London : Academic Press. p. 1-20.)
- Trowell, H., Burkitt, D. & Heaton, K., eds. 1985. *Dietary Fibre, Fibre-Depleted Foods and Disease*. London : Academic Press. 433p.
- Trowell, H.C., Burkitt, D., eds. 1981. *Western Diseases : Their Emergence and Prevention*. London : Edward Arnold.
- Turitto, V.T. 1982. Blood viscosity, mass transport, and thrombogenesis. (In Spaet, T.H., red. *Progress in Hemostasis and Thrombosis*. New York : Grune & Stratton. p. 139-177.)
- Ubbink, J.B. 1987. *Mondelinge mededeling aan outeur*. Pretoria.

- Ubbink, J.B., Serfontein, W.J. & De Villiers, L.S. 1985. Stability of pyridoxal-5-phosphate semicarbazone: applications in plasma vitamin B₆ analysis and population surveys of vitamin B₆ nutritional status. *J. Chromatogr.*, 342:277-284.
- Ubbink, J.B., Serfontein, W.J. & De Villiers, L.S. 1986. Analytical recovery of protein-bound pyridoxal-5'-phosphate in plasma analysis. *J. Chromatogr.*, 375:399-404.
- Ullrich, I.H. & Albrink, M.J. 1985. The effect of dietary fiber and other factors on insulin response : role in obesity. *J. Environ. Path. Toxicol. Oncol.*, 5(6):137-155.
- Ulutin, O.N. 1986. Atherosclerosis and hemostasis. *Semin. Thromb. Hemos.*, 12(2):156-174.
- Unger, R.H. 1982. Meticulous control of diabetes: benefits, risks, and precautions. *Diabetes*, 31:479-483.
- University Group Diabetes Program. 1970. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes*, 19 (Suppl. 2):789-830.
- Urbandwicz, M., Chalcarz, W., Jelone, B. & Czanocinska, J. 1985. Plasma lipid and protein responses in rats fed diets containing pectin and varying levels of sucrose and starch. *Nutr. Rep. Int.*, 32(3):649-658.
- U.S. Senate Select Committee on Nutrition and Human Needs. 1977. Dietary goals for the United States. Washington, D.C.: Government Printing Office.
- Vaaler, S., Aaseth, J., Hanssen, K.F., Dahl-Jorgensen, K., Frolich, W., Odegaard, B. & Agenes, O. 1985. Trace elements in serum and urine of diabetes patients given bread enriched with wheat bran or guar gum. (In *International Symposium on Trace Element Metabolism in Man and Animals*, TEMA-5. Edinburgh : Churchill Livingstone. p. 142-150.)

Vahouny, G.V. 1986. Dietary fiber - mechanisms of action. Dietary Fiber Symposium, 5th International Congress on Obesity, Jerusalem. p. 28. (abstract).

Vahouny, G.V. & Cassidy, M.M. 1986. Dietary fiber and intestinal adaption. (In Vahouny, G.V. & Kritchevsky, D., eds. Dietary Fiber : Basic and Clinical Aspects. New York : Plenum Press. p. 181-209.)

Vahouny, G.V., Ifrim, T. Le I., Satchithanandam, S. & Cassidy, M.M. 1985. Stimulation of intestinal cytokinetics and mucin turnover in rats fed wheat bran or cellulose. Am. J. Clin. Nutr., 41(5):895-900.

Vahouny, G.V. & Kritchevsky, D., eds. 1986. Dietary Fiber : Basic and Clinical Aspects. New York : Plenum Press. 563p.

Valdorf-Hansen, F. 1967. Thrombocytes and coagulability in diabetics. Dan. Med. Bull., 14:244-254.

Van Dokkum, W., Wesstra, A. & Schippers, F.A. 1982. Physiological effects of fibre-rich types of bread. I. The effect of dietary fibre from bread on the mineral balance of young men. Br. J. Nutr., 47:451-460.

Vehar, G.A., Keyt, B., Eaton, D., Rodriguez, H., O' Brien, D.P., Rotblat, F., Oppermann, H., Keck, R., Wood, W.I., Harkins, R.N., Tuddenham, E.G.D., Lawn, R.M. & Capon, D.T. 1984. Structure of human factor VIII. Nature, 312:337-342.

Venter, C.S. 1985. 'n Ondersoek na die invloed van dieet op die hoëdigtheidslipoproteïene. Ongepubliseerde M.Sc. verhandeling, PU vir CHO, Potchefstroom.

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. J. Plant Foods, (in druk).

- Vergani, C., Bettale, G., Mari, D. & Mannucci, P.M. 1981. Relationships between metabolic and hemostatic variables in uncomplicated diabetes. *Acta Diabet. Lat.*, 18:199-206.
- Vermaak, W.J.H., Barnard, H.C., Potgieter, G.M. & Theron, H. du T. 1986. Vitamin B₆ and coronary artery disease. Epidemiological observations and case studies. *Atherosclerosis*, 63:235-238.
- Vermeer, C. 1984. The vitamin K-dependent carboxylation reaction. *Mol. Cell. Biochem.*, 61:17-35.
- Vermylen, J., Badenhorst, P.N., Deckmyn, H. & Arnout, J. 1983. Normal mechanisms of platelet function. *Clin. Haematol.*, 12(1):107-151.
- Vigano, S., Manucci, P.M., D'Angelo, A., Gelfi, C., Gensini, G.F., Rostagno, C. & Neri Serneri, G.G. 1984. Protein C antigen is not an acute phase reactant and is often high in ischemic heart disease and diabetes. *Thromb. Haem.*, 52:263-266.
- Visudhiphan, S., Poolsuppasit, S., Piboonnukarintr, O. & Tumliang, S. 1982. The relationship between high fibrinolytic activity and daily capsicum ingestion in Thais. *Am. J. Clin. Nutr.*, 35:1452-1458.
- Vohra, P., Shariff, G. & Kratzer, F.H. 1979. Growth inhibitory effect of some gums and pectin for *Tribolium Castaneum* larvae, chickens and Japanese quail. *Nutr. Rep. Int.*, 19(4):463-469.
- Vorster, E. 1985. *Vesel 'n growwe towerwoord*. Pretoria : HAUM, Femina. p. 42-53.
- Vorster, H.H. 1984. Hypcholesterolemic effects of pectin in cholesterol-fed and hypothyroid rats. *Nutr. Rep. Int.*, 29(5):1107-1113.

Vorster, H.H. 1986. Die moderne dieetbehandeling van diabetes mellitus. *J. Dietet. Home. Econ.*, 14(2):59-64.

Vorster, H.H. 1987. Vegetarianism. *S.Afr. J. Cont. Med. Ed.*, (in druk).

Vorster, H.H. & De Jager, J. 1984. The effect of the long-term ingestion of konjac-glucomannan on glucose tolerance and immunoreactive insulin values of baboons. *S. Afr. Med. J.*, 65:805-808.

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(4):263-274.

Vorster, H.H., Lötter, A.P. & Odendaal, I. 1986. Effects of an oats fibre tablet and wheat bran in healthy volunteers. *S. Afr. Med. J.*, 69:435-438.

Vorster, H.H., Silvis, N., Venter, C.S., Van Ryssen, J.J., Huisman, H., Van Eeden, T.S. & Walker, A.R.P. 1987a. Serum cholesterol, lipoproteins and plasma coagulation factors in South African blacks on a high-egg but low-fat intake. *Am. J. Clin. Nutr.*, 46:52-57.

Vorster, H.H., Ubbink, J.B., Lötter, A.P. & Steyn, H.S. 1987b. Effects of two new dietary fibre supplements in healthy volunteers on a Western diet. *Nutr. Rep. Int.*, (in druk).

Wade, A., red. 1977. Martindale: The Extra Pharmacopoeia. 27e uitgawe. London : Pharmaceutical Press. 2077p.

Walden, C.E., Knopp, R.H., Wahl, P.W., Beach, K.W. & Strandness, D.E.(Jr.) 1984. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *New. Engl. J. Med.*, 311:953-959.

- Walker, A. 1985. Mineral metabolism. (In Trowell, H., Burkitt, D. & Heaton, K. eds., *Dietary Fibre, Fibre-Depleted Foods and Disease*. London : Academic Press. p. 361-375.)
- Walker, A.R.P. 1947. The effects of recent changes on food habits and bowel motility. *S. Afr. Med. J.*, 21:590.
- Walker, A.R.P. 1961. Fibrinolytic activity of whole blood from South African Bantu and White subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 9:461-472.
- Walker, A.R.P. 1974. Dietary fiber and the pattern of diseases. (Editorial). *Ann. Int. Med.*, 80:663-664.
- Walker, A.R.P. & Walker, B.F. 1985. Coronary disease in blacks in underdeveloped populations. *Am. Heart J.*, 109:1410-1411.
- Walker, C.L. 1983. Nutrition : The changing scene. Implementing the NACNE report. 3. The new British diet. *Lancet*, ii:1354-1356.
- Ward, G.M., Naylor, B.A., Sargent, R.M. & Turner, R.C. 1984. Abnormal dietary regulation of erythrocyte insulin receptor affinity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin. Endocrinol.*, 20:671-681.
- Wardle, E.N., Piercy, D.A. & Anderson, J. 1973. Some chemical indices of diabetic vascular disease. *Postgrad. Med. J.*, 49:1-9.
- Weigley, E.S. 1984. Average? Ideal? Desirable? A brief overview of height-weight tables in the United States. *J. Am. Diet. Assoc.*, 84:417-423.
- Weiner, C.P., Kwaan, H., Paul, M. & Duboe, F. 1984. Fibrin generation during diabetic pregnancy. *J. Perinat. Med.*, 12(4):161-165.

Weiss, H.J., Hoyer, L.W., Rickles, F.R., Varma, A. & Rogers, J. 1973. Quantitative assay of a plasma factor deficient in von Willebrand's disease that is necessary for platelet aggregation. J. Clin. Invest., 52:2708-2716.

Wenlock, R.W., Buss, D.H. & Agather, I.B. 1973. New estimates of fibre in the diet in Britain. Br. Med. J., 288:1873.

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

WHO Expert Committee. 1978. Arterial Hypertenstion. Technical Report Series No. 628. Geneva : World Health Organization.

WHO Study Group. 1985. Diabetes Mellitus. World Health Organization Technical Report Series No. 727. Geneva : World Health Organization.

Wigand, J.P., Anderson, J.H., Jennings, S.S. & Blackard, W.G. 1979. Effect of dietary composition on insulin receptors in normal subjects. Am. J. Clin. Nutr., 32:6-9.

Wilhelmsen, L., Svärdsudd, K., Korsan-Bengsten, K., Larson, B., Welin, L. & Tibblin, G. 1984. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. New. Eng. J. Med., 311:501-505.

Willet, W.C. 1985. Does low vitamin B-6 intake increase the risk of coronary heart disease? (In Reynolds, R.D. & Leklem, J.E., reds. Vitamin B-6: Its Role in Health and Disease. New York : Alan R. Liss, Inc. p. 337-346.)

Williams, D.L., red. 1984. The Status of Dietary Fibre : Physiology and Current Practice. Brussels : Elsevier Librico. 237p.

Wintrobe, M.M., Lee, G.R., Boggs, D.R., Bithell, T.C., Foerster, J., Athens, J.W. & Lukens, J.N., eds. 1981. Clinical Hematology. Philadelphia : Lea & Febiger. p. 405-436.

Witt, I. 1979. Antiplasmin. Mannheim : Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica, 1 - 12.

Woodcock, B.E., Smith, E., Lambert, W.H., Jones, W.M., Galloway, J.H., Greaves, M. & Preston, F.E. 1984. Beneficial effect of fish oil on blood viscosity in peripheral vascular disease. Brit. Med. J., 288:592-594.

Workman, E.F. & Lundblad, R.L. 1977. The role of the liver in biosynthesis of the non-vitamin K-dependent clotting factors. Sem. Thromb. Hemos., 4:15-28.

Wu, A-L., Clark, S.B. & Holt, P.R. 1980. Composition of lymph chylomicrons from proximal or distal rat small intestine. Am. J. Clin. Nutr., 33:582-589.

Yarnell, J.W.G., Sweetnam, P.M., Elwood, P.C., Eastham, R., Gilmour, R.A., O'Brien, J.R. & Etherington, M.D. 1986. Fibrinogen as a possible risk factor for IHD in the Caerphilly study. (In Lane, D.A., Henschen, A. & Jasani, M.K., eds. Fibrinogen-Fibrin Formation and Fibrinolysis. Vol 4. New York : Walter de Gruyter. p. 371-378.)

Yarnell, J.W., Sweetnam, P.M., Elwood, P.C., Eastham, R., Gilmour, R.A., O'Brien, J.R. & Etherington, M.D. 1985. Haemostatic factors and ischaemic heart disease. The Caerphilly study. Br. Heart J., 53(5):483-487.

Yarnell, J.W.G., Fehily, A.M., Milbank, J., Kubicki, A.J., Eastham, R. & Hayes, T.M. 1983. Determinants of plasma lipoproteins and coagulation factors in men from Caerphilly, South Wales. J. Epidem. Comm. Health, 37:137-140.

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.)

Zöller, H. & Gross, W. 1976. Plasma fibrinogenaktivität bei diabetes mellitus hyperlipoproteinäm und hyperurikämie. Munch. Med. Wochenschr., 118(1b):493-494.

Zucker, M.L., Gomperts, E.D. & Marcus, R.R. 1976. Prophylactic and therapeutic use of anticoagulants in inherited antithrombin III deficiency. S. Afr. Med. J., 50:1743-1748.

Zucker, M.L., Gomperts, E.D., Russel, D., Joffe, B., Feese, M., Kuschke, R. & Seftel, H. 1979. Antithrombin functional activity after saturated and unsaturated fatty meals and fasting in normal subjects and some disease states. Thromb. Res., 15:37-48.