

Çocuklarda Çölyaki Hastalığında Serum Lipid ve Lipoprotein Değişiklikleri

SERUM LIPID AND LIPOPROTEIN CHANGES IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE

Prof.Dr.Semra SÖKÜCÜ, Prof.Dr.Giınay SANER, Bio.lzm.Tülin ÖZDEN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, İSTANBUL

ÖZET

Serum lipid ve lipoprotein düzeylerinin regülasyonunda ince barsaklar önemli rol oynar. Çölyaki hastalığında mukozadaki hasar yağ malabsorpsiyonuna yol açar. Lipoproteinlerin ve apolipoproteinlerin yapımı da etkilenir. Bu çalışma, çölyakili hastalarda jejunal mukoza hasarının serum yağ ve lipoproteinleri üzerine etkisini incelemek amacıyla planlandı. Tedavi edilmiş çölyakili 15 hastanın serum lipid, lipoprotein ve apolipoprotein düzeyleri incelendi. Sonuçlar kontrol grubunu oluşturan, tartı ve boy gelişmesi normal, metabolik ve gastrointestinal sorunu bulunmayan 13 çocuğun değerleri ile kıyaslandı. Her iki grup arasında aşağıdaki parametrelerde istatistiki anlamlılık saptandı. Çölyaki ve kontrol grubu olarak ortalama düzeyler sırasıyla; serum trigliserid (61.83 ve 90.62), total kolesterol (85.79 ve 126.54), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) (22.46 ve 43.86), çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL-C) (13.18 ve 18.23), apolipoprotein A-I (92.98 ve 111.59), apolipoprotein B (64.25 ve 89.03). İki grup arasında serum düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C) düzeyleri bakımından ise anlamlı bir fark bulunmadı. Sonuçlar, çölyaki de enterosit işlev bozukluğunun serum lipoprotein ve apolipoproteinlerinde değişmelere neden olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Çölyaki hastalığı, Lipoproteinler, Apolipoproteinler

T Klin Gastroenterohepatoloji 1992, 3: 17-22

SUMMARY

Intestinal mucosa has an important role in regulation of plasma lipid and lipoprotein levels. In celiac disease, mucosal damage of the upper small intestine give rise fat malabsorption. In these patients, absorption of triglycerides, production of lipoproteins and apolipoproteins are also affected from mucosal damage. This study was planned to investigate the effects of the mucosal damage on serum lipids and lipoprotein levels in patients with celiac disease. Serum lipid, lipoprotein and apolipoprotein levels were investigated in a group of 15 children with untreated celiac disease. Results were compared to a control group of 13 children having no metabolic and gastrointestinal problems. Statistically significant differences were found in the following parameters of celiac and control groups, respectively. Plasma levels of triglycerides (61.83 and 90.62), levels of total cholesterol (85.79 and 126.54), (22.46 and 43.86), cholesterol content in very-low-density lipoprotein (VLDL-C) (13.18 and 18.23), levels of apolipoprotein A-I (92.98 and 111.59) and levels of apolipoprotein B (64.25 and 89.03). No significant difference was found between the two groups in cholesterol content in low-density-lipoprotein (LDL-C). These results suggest that enterocytic damage causes some changes in the serum lipid, lipoprotein and apolipoprotein profile in celiac disease.

Key Words: Celiac disease, Lipoproteins, Apolipoproteins

Turk J Gastroenterohepatol 1992, 3: 17-22

Geliş Tarihi: 15.3.1991

Kabul: 11.12.1991

Yazışma Adresi: Prof Dr Semra SÖKÜCÜ
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
İSTANBUL

Jejunal mukoza trigliseridlerin emilim bölgesidir. Keza, lipoproteinler [silomikronlar, yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL), çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL)] ve apolipoproteinler (B-48, A-I, A II, A-IV, C-II) barsağın bu bölgesinde yapı

İn l>- (1,2,3). Bu özelliği nedeniyle ince barsaklar, plazma lipid ve lipoproteinlerinin regülasyonunda önemli rol oynamaktadırlar. Çölyaki hastalığında, ince barsakların proksimal kısmının mukozal hasarı, villilerin atrofisine ve enterosit işlevlerinde bozukluklara yol açar. Bu durum yağ malabsorpsiyonuna ve trigliserid emilim kapasitesinin azalmasına neden olmaktadır. Malabsorpsiyonlu hastalarda lipid ve lipo protein metabolizmasındaki değişiklikler erişkinlerde gerçekleştirilen çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (4,5,6). Çocuklarda intestinal mukozadaki ağır harabiyetin plazma lipid ve lipoproteinleri üzerine etkileri ise yakın zamanlarda gerçekleştirilen tek bir çalışmada bildirilmiştir (7).

Çalışmamız, çölyakili çocuk hastalarda düzleşmiş intestinal mukozanın, serum lipidleri, lipoproteinler ve apolipoproteinler üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla planlandı.

MATERYEL VE METOD

1986-1990 yılları arasında, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji-Hepatoloji Bilim Dalında çölyaki hastalığı tanısı konulan 15 vaka incelendi. Vakaların 5'i kız, 10'u erkek idi. Ayrıca metabolik sorunu olmayan, gastrointestinal sistem dışı yakınmalarla başvuran, tartı ve boy gelişmesi normal 13 çocuk kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubundaki çocukların 3'ü allerjik döküntüler, 5'i bronşitis, 5'i ronkizmal ateş yakınmaları ile başvurmuş hastalardı. Gruplardaki yaş ortalaması çölyaki grubunda 3.7 ± 1.7 yaş, kontrol grubunda 3.4 ± 1.1 yaş olup, her iki grupta yaş sınırı 0.8-8 yaş arasında idi.

Hastalarda çölyaki ön tanısı, hastalığı destekleyen anamnez, klinik bulgular ve intestinal biopside düzleşmiş mukozanın saptanması, glutenin diyetten çıkarılmasının peşinden klinik düzelmenin gözlenmesi ile konuldu. Tüm vakaların gelişlerinde tartı ve boy gelişimleri 3. persantil altındaydı. Hastaların 3'ünde ayaklarda ödem, deri ve saç değişiklikleri de bulunmaktaydı. Hastalarda ortalama hemoglobin 10.2 ± 0.7 g/dl, albumin 3.2 ± 0.8 g/dl, senim folikasit düzeyleri 2.3 ± 1.6 ng/ml olarak bulundu.

Hastaların lipid ve lipoprotein ölçümleri için, ilk gelişlerinde kan örnekleri alındı. Daha sonra intestinal biopsi uygulandı. Hastaların 8'inde glutensiz diyetten 1 yıl sonra 2. kontrol biopsi ile birlikte 2. kan örnekleri elde edildi. Kan örnekleri 12 saatlik açlık süresinden sonra alınarak -20°C de korunmaya alındı.

Serum kolesterol, Sclava firmasından elde edilen enzimatik kitle, serum trigliserid Virgo-Clinica firmasından sağlanan enzimatik kitlerle tayin edildi.

Lipoprotein tayini: HDL-C ölçümü için, serumdaki LDL-C ve VLDL-C fraksiyonları çöktürücü ile çöktürüldü. Üstte kalan sıvıda HDL-C enzimatik olarak tayin edildi.

VLDL-C = trigliserid / 5 . mg/dl formülüne göre ve LDL-C = Total kolesterol - (VLDL-C + HDL-C) formülüne göre hesaplandı (8).

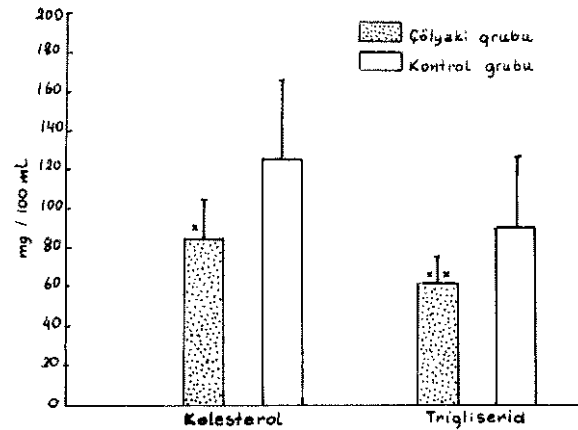
Serum apolipoprotein A I ve serum apolipoprotein B ölçümleri Behring firmasından sağlanan Behring Türbitimer ile yapıldı. Bu işlem sırasında bu alet için özel olarak hazırlanmış, tavşanlardan elde edilen Anti-human apolipoprotein B ve anti-human apolipoprotein A I reaktifleri kullanıldı.

İstatistik yöntem olarak gruplar arasındaki farklar unpaired student's t testi ile değerlendirildi.

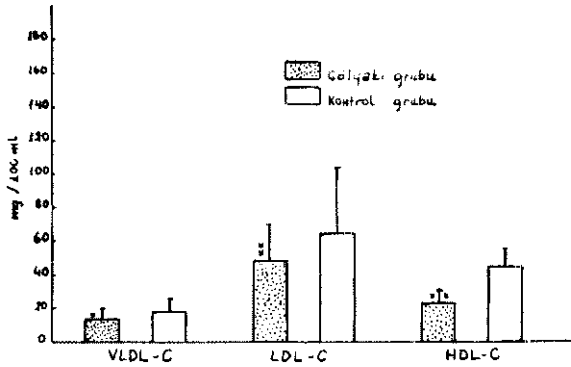
SONUÇLAR

Tedavi edilmemiş çölyaki hastaları ile kontrol grubunu oluşturan hastaların ortalama serum lipid, lipoprotein ve apolipoprotein düzeyleri Tablo 1'de görülmektedir. Çölyak ve kontrol grubunun ortalama serum total kolesterol düzeyleri sırasıyla (85.79 ± 21.22) ve (126.54 ± 40.67) olup, aradaki fark anlamlı bulundu. Aynı şekilde ortalama serum trigliserid düzeyleri de sırasıyla (61.83 ± 16.98) ve (90.62 ± 37.14) idi. Aradaki fark istatistiki anlamlılık gösterdi (Şekil 1).

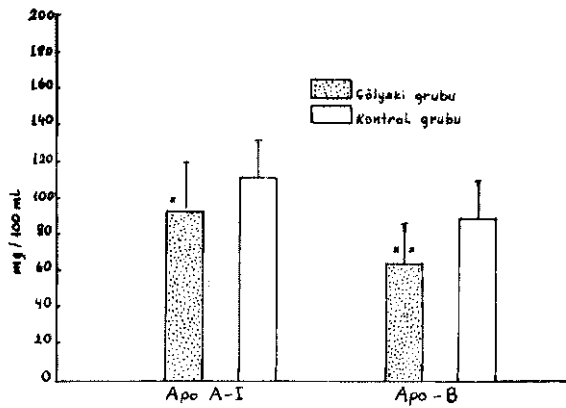
Serum ortalama VLDL-C düzeyleri çölyakili grupta, kontrol grubuna oranla daha düşük idi (13.18 ± 7.40) ve (18.23 ± 7.46). Aradaki fark anlam-



Şekil 1. Senim kolesterol ve trigliserid düzeyleri
xp < 0.01 xx p < 0.05



Şekil 2. Serum lipoprotein - kolesterol düzeyleri
xp < 0.02 x Anlamsız xx p < 0.001



Şekil 3. Serum Apolipoprotein düzeyleri
xp < 0.02 xx p < 0.01

lılık gösterdi. Ortalama HDL-C düzeyleri de çölyak grupta kontrol grubuna göre daha düşüktü (22.46± 6.96) ve (43.86± 9.44) fark yine anlamlı bulundu. Buna karşın ortalama LDL-C düzeyleri çölyak grupta kontrol grubuna oranla daha düşük olmakla birlikte (49.94± 20.42) ve (64.45± 38.27) fark istatistik açıdan anlamlı değildi (Şekil 2).

Serum apolipoprotein düzeyleri incelendiğinde ortalama apolipoprotein A-I düzeyleri çölyak grubunda, kontrol gruptan anlamlı derecede daha düşüktü (92.98± 27.51 ve 111.59± 20.18). Ortalama apolipoprotein B düzeyleri de aynı şekilde çölyak grubunda daha düşük olup (64.25± 22.93 ve 89.03± 21.50) aradaki fark anlamlı bulundu (Şekil 3).

Glütenin diyetten çıkarılmasından yaklaşık 9-12 ay sonra 8 çölyak hastasından intestinal kontrol biopsisi yapıldı (çölyak II grubu). Alınan kan örne-

klerinde lipid ve lipoprotein düzeyleri yeniden incelendi. Ortalama serum kolesterol düzeyleri çölyak I ve çölyak II grubunda birbirine yakın değerlerde bulundu (85.79± 81.01± 15.09). Buna karşın ortalama serum trigliserid düzeyleri çölyak II grubunda çölyak I'e oranla anlamlı derecede artış gösterdi (127.26± 59.67 ve 61.83± 16.98).

Çölyak II grubunda lipoprotein düzeyleri incelendiğinde ortalama serum VLDL-C düzeyleri çölyak I değerlerine göre yükselme gösterdi (25.62± 11.75 ve 13.18± 3.40) aradaki fark anlamlı idi. Oysa çölyak II grubunda HDL-C ve LDL-C düzeylerinde düşme gözlemlendi. Çölyak II ve çölyak I grubunda HDL-C ve LDL-C ortalama düzeyleri sırasıyla (20.37± 4.59 ve 22.46± 6.96) ve (34.75± 13.42 ve 49.94± 20.42) olup, aradaki fark ikisi için de anlamlı bulundu.

Çölyak II ve çölyak I grubuna ilişkin apolipoprotein A-I apolipoprotein B ortalama düzeyleri birbirine çok yakın değerlerde olup sırasıyla (91.07± 21.04 ve 92.98± 27.5) ve (61.06± 17.76 ve 64.25± 22.93) idi. Aradaki fark anlamsızdı.

TARTIŞMA

Bu çalışmamızda, çocuklarda çölyak hastalığının, serum lipid ve lipoproteinlerinde değişimlere neden olduğunu saptadık. Ortalama serum trigliserid düzeyi çölyak hasta grubunda, aynı yaş grubu kontrol vakalara oranla anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 1, Şekil 1). İntestinal jejunal mukozal trigliseridlerin emilim bölgesidir. Bu bölgede barsak mukozasındaki hasar, alman besinlerdeki trigliseridlerin yeterince emilememesine ve hipotrigliseridemiye yol açmaktadır. Yaptığımız literatür taramasında bu konuda, çölyaklı çocuklar üzerinde incelenmiş tek bir çalışmaya rastladık. Rosenthal ve ark (7), bu çalışmalarında plazma trigliserid düzeylerini, bizimkine benzer şekilde anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Erişkin malabsorpsiyon vakalarında yapılan çeşitli çalışmalarda ise çocuklardakinin aksine hipertrigliseridemi bildirilmektedir (4,5,6). Erişkinlerdeki hipertrigliserideminin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Malabsorpsiyonlu erişkinlerde postheparin lipolitik aktivite azalmasının trigliserid klirensini yavaşlatarak, hipertrigliseridemiye yol açabileceği ileri sürülmüştür (9).

Çölyak çocuklarda ortalama serum total kolesterol düzeyi de kontrollerden anlamlı derecede

Tablo 1. Çölyakili ve kontrol gruba ilişkin ortalama serum lipid ve lipoprotein düzeyleri 'ng/

	Çölyakili vakalar n = 15	Kontrol n = 15	Anlamlılık
Total kolesterol	85,79± 21.22*	126.541 40.67	p<0 01
Trigliserid	61.83+ 16.98	90.021 37,14	.,</.
VI. DL-C	13.18+ 7.40	18.231 7.46)<C 02
LDL-C	49.94+ 20.42	64.45+ 38.27	Anlamsız
HDL-C	22.461 6.96	43.861 9.44	p<0 001
Apo A-I	92.98+ 27.51	111 59± 20.18	JX0.02
Apo B	64.25+ 22,93	89.031 21.50	p<0 01

Orti SD

düşük idi (Tablo 1, Şekil 1). Çocuklardaki diğer çalışmada kolesterol düzeyleri kontrollerden anlamsız derecede hafif yüksek bulunmuştur (7). Buna karşın malabsorpsiyonlu erişkinlerde hipokolesterolemi bildirilmektedir (4,5,6). Diet kolesterolün esas kaynağını oluşturur. Ayrıca az miktarda hepatositlerde de kolesterol yapılmaktadır. Jejunumda ki mukozal hasar hipokolesterolemi oluşumunda etgendir (10). Bunun yanında malabsorpsiyonlarda barsağa dökülen mukoza epitel hücrelerinde artış ve safraya kolesterol atılımının fazla oluşu gibi nedenler (10,11) de kolesterol kaybına katkıda bulunmaktadır. Kolesterol emilimi azaldığında endojen kolesterol sentezinin artmasına karşın (12,13), mukoza hasarına bağlı yetersiz emilim ve barsak içine artmış kolesterol kayıplarının hipokolesterolemi oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda kolesterol metabolizmasındaki değişikliklerin, lipoproteinlerin üzerine etkilerini de inceledik (Tablo 1, Şekil 2). Çölyak vakalarımızda ortalama serum VLDL-C ve HDL-C düzeyleri kontrol düzeylerinden anlamlı derecede düşük idi. LDL-C düzeyi de düşük olmakla birlikte, fark anlamlı değildi. Şilomikronların kaynağı dietle alınan yağlardır. Ekzojen yağ alımının azaldığı durumlarda enterositlerde şilomikronların yapımı da azalmaktadır. Şilomikronların HDL ve VI.Di. lipoproteinlerinin oluşumunda önemli rolleri olduğundan, malabsorpsiyon durumlarında bu lipoproteinlerin mevcut patolojiden etkilenmeleri beklenir. VLDL, lipidleri karaciğerden periferik dokulara taşır. Endojen kaynaklı trigliseridler karaciğerde sentez edilir. Ayrıca açlıkta az miktarda enterositler tarafından da yapılır (1,14). İnce barsaklardan enterohepatik dolaşım

karaciğere dönen safra asitleri, serbest kolesterol havuzuna girerler. VLDL'deki trigliserid ve nötral steroidler bu serbest kolesterol havuzundan kaynaklanmaktadır. (15). Çölyakide emilmeyen lipidler yanında, safra asitleri şeklinde atılan nötral steroidleri fazla miktarda dışkı ile kaybının VLDL-C düzeylerinde anlamlı düşüşte rolü olabileceği ileri sürülmüştür (6). Ayrıca enterosit basarına bağlı, açlık VI DL-C sinin yapılamayışı da bu duruma katkıda bulunabilir.

LDL, kolesterolün periferik hücrelere taşınmasını sağlar. LDL partikülleri VLDL'nin intravasküler metabolizmasından oluşur. VLDL dolaşımında bir seri değişikliğe uğramakta, sonuçta VLDL ve VLDL kalıntıları şekline dönüşmektedir. Bunlar da takibe»'LD) şekline dönerler. Bunun yanında, Havel ve ark (16), şilomikron yıkımı ile ortaya çıkan şilomikron kalıntılarının da LDL'ünün önemli kaynağını oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca karaciğerde de az miktarda LDL yapımı vardır (17). Hastalarımızda anlamlı derecede düşük VLDL-C düzeyleri, LDL-C düzeylerini de etkiler görünmektedir.

HDL-C'ye gelince, HDL, kolesterolü periferik hücrelerden karaciğere taşır. HDL çeşitli kaynaklardan yapılmaktadır. HDL şilomikron ve VLDL'nin intravasküler metabolizması sırasında oluşur. Ayrıca hepatositler ve enterositler kendileri HDL yaparak dolaşıma salgırlar (2,18,19). HDL kaynağı olan VLDL ve şilomikronların anlamlı düşüşü ve mukoza hasarı sonucu HDL yapımında azalma hepatic senteze karşın, ortalama HDL-C düzeylerinde anlamlı düşüşe neden olmaktadır.

Rosenthal ve ark (7), çölyak çocuklarda ortalama LDL-C*yi kontrollerden anlamlı yüksek. VLDL-C'yi

anlamsız derecede düşük, HDL-C'yi kontrol değerlere yakın bulmuşlardır.

Çalışmamızda apolipoproteinlerin de durumu incelendi (Tablo 1, Şekil 3). Apo A-I ve apo B düzeyleri ölçüldü. Hastalarımızda apo A-I ve apo B düzeylerini kontrollerden anlamlı olarak düşük bulduk. Apo A-I enterositler tarafından yapılır. Şilomikronlarla birlikte dolaşıma girer ve şilomikronların lipoprotein lipaz enzimi ile hidrolizi sırasında HDL partiküllerine dönüşür (1,20). HDL proteininin büyük bölümünü apo AT meydana getirir. Apo A-I kolesterol esterifikasyonundan sorumlu olan "Lesitin kolesterol asiltransferaz (LCAT)" enzimini aktive eder. Fazla yağlı beslenme plazmada apolipoproteinlerin konsantrasyonunu anlamlı şekilde artırır (21,22). Enterositlerdeki hasarın apo A-I sentezini etkilediğini ve ayrıca düşük HDL düzeylerinin de bu sonuçta rolü olabileceğini düşündük. Apo B iki şekilde bulunur. Apo B-100 karaciğerde yapılır ve VLDL ile birlikte dolaşıma geçer. Apo B-100, VLDL katabolizması sırasında oluşan LDL'nin ana proteinidir (20). Apo B-48 yalnızca barsakta sentez edilir ve şilomikronların zorunlu elemanıdır (23,24). Normalde açlık plazmasında B-48 çok azdır. Şilomikron sentezinin azaldığı malabsorpsiyonlarda ise ölçülmeyecek düzeylerde dir. Böylelikle saptadığımız apo B düzeyleri apo B-100 olarak kabul edilebilir. Hastalarımızda saptadığımız düşük apo B düzeyleri, VLDL ve LDL'nin azalmış değerleri ile uygunluk göstermektedir.

Çölyakili 8 hastamızda glutensiz diyet uygulanmasından 9-12 ay sonra kontrol biopsisi ile birlikte serum lipid ve lipoprotein kontrolleri yapıldı. Tedavi sonrası ortalama serum trigliserid düzeyi ve VLDL C düzeyi anlamlı derecede artış gösterirken ortalama HDL-C düzeyleri birbirine yakın bulundu. Total kolesterol ve LDL-C düzeylerinin ise tedavi öncesine göre biraz daha da düşmüş olduğu görüldü. LDL-C'deki düşüş anlamlı idi. Ortalama apolipoprotein AT ve apolipoprotein B düzeyleri, çölyak I ve çölyak II grubunda birbirine yakın düzeylerde bulundu.

Sonuç olarak, enterositlerin, intestinal kaynaklı lipid ve lipoproteinlerin sentezi ve metabolizmasında önemli rol oynadıkları ortaya çıkmaktadır. Muhtemelen enteropati sonucu lipidlerin mukozal transportu ve uptake'inde bozulma, intestinal,

lipoproteinlerin konsantrasyonu ve kompozisyonunda değişikliklere neden olmaktadır. Bu alanda ileriye yönelik çalışmaların gerçekleştirilmesi, lipid ve lipoprotein bozukluğu bulunan birçok hastanın tanısı ve tedavilerine katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Gram PHR, Glickman RN, Sandek CD, et al. Humarı intestinal lipoproteins: studies in clylttric subjects. *J Clin Invest* 1979;64:233-42.
2. Graen PHR, Tall AR, Glmickman RM. Rat iiiestine secretes discoid high density lipoproteins. *J Clin Invest* 1978; 61:528-34.
3. Levy E, Cbouraqui JP, Roy CC. Steatorrhea and disorders of chylomicron synthesis and secretion. *Pediatr Clin North Ant* 1988;35:53-67,
4. Gilbert R, Thompson Gr, Miller JP. Plasma lipid and lipoprotein abnormalities in patients with malabsorption. *Clin Sci Mol Med* 1973; 45:683-92.
5. Vuoristo M, Miettinen TA. Cholesterol absorption, elimination and synthesis in celiac disease. *Eur J Clin Invest* 1982; 12:285-91.
6. Vuoristo M, Tarpila S, Mielinen TA. Serum lipids and fecal steroids in patients with celiac disease. *Castroenterology* 1980; 78:1518-25.
7. Rosenthal E, Hoffman R, Aviranı M, Banderly A, Erde P and Brolok JG. Serum lipoprotein profile in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11:58-62.
8. Helbert KN. Principles of analysis of lipoproteins, in Kaplan AI. (ed): *Clinical Chemistry*. C.V. Mosby Company 1989; 983-1.
9. IVess M, Thompson GR. Plasma lipoproteins and post heparin lipolytic activity in patients with intestinal malabsorption. *ClinSci* 1972;42:17-20.
10. Vncristo M, Tarpila S, Mielinen TA. Biliary secretion of lipids related to fecal steroids in celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12(45):110-6.
11. Wright N, Watson A, Merlev A, et al. The cell cycle time in flat mucosa of the human small intestine. *Gut* 1973; 14:603-6.
12. Borgstrom B. Studies on intestinal cholesterol (absorption in humans). *Clin Invest* 1960; 39:809-14.
13. Dietschy JM, Gamal WG. Cholesterol synthesis in the intestine of man: Regional differences and control mechanisms. *J Clin Invest* 1971; 50:872-81.
14. Tygat ON, Rubin CP, Saunders DR. Synthesis and transport of lipoprotein particles by intestinal absorptive cells in man. *J Clin Invest* 1971; 50:2065-78.

15. Olkner RK, Hughes FB, Isselbacher KJ. Very low density lipoprotein in intestinal lymph: Origin, composition and role in lipid transport in the fasting state. *J Clin Invest* 1969;
16. Havel RJ. Mechanisms of hyperlipoproteinemia. *Adv. Exp. Med Bio* 1972; 26:57-70.
17. Schonfeld O. Disorders of lipoprotein transport. In De-groot JL (ed): *Endocrinology* (3). W.B. Saunders Company 1989; 2438-40.
18. Hamilton RL, Williams KC, Fielding CJ et al. Discoidal biliyer structure of nascent high density lipoproteins from perfused rat liver. *J Clin Invest* 1976; 58:667-71.
19. Tall AR, Small DM. Plasma high density lipoproteins. *N Engl J med* 1978; 299:1232-6.
20. Maliley RW, Innerarity TE, Rail SC, Weisgraber KII. Plasma lipoproteins; apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res* 1984;25:1277-94.
21. Hamosh M, Klaveman HL, Wolf RV, et al. Pharyngeal lipase, and digestion of dietary triglycerids in man. *J Clin Invest* 1975;55:908-12.
22. Schonfeld G, Bell E, Alpers DH. Intestinal apoproteins during fat absorption. *J Clin Invest* 1978; 61:1539-42.
23. Blue ML, Protter AA, Williams DL. Biosynthesis of apolipoprotein B in rooster kidney, Intestine and liver. *J Biol Chem* 1980;255:1048-52.
24. Knott TJ, Rail SC, Innerarity TL, et al. Human apolipoprotein B. Structure, of carboxy terminal domains, sites of gene expression and chromosomal localization. *Science* 1985; 230:37-42.