

Lipoproteinler, Yapı ve Fonksiyonları

*Nevzat DALGIÇ**
*Durak YETKİN***

Serum lipoproteinleri, serbest ve esterleşmiş kolesterol, fosfolipid, trigliserid ve plazmada kolloidal süspansiyon şeklindeki lipidleri taşıyan proteinlerin makromoleküler toplamıdır. Spesifik protein komponentlerine Apoprotein adı verilir.

Machebouef'un lipoproteinleri asitle çöken maddeler olarak tarifinden sonra, Gofman ve ark.'larının 1950'lerin başlarında ultrasantrifüj ile yaptıkları çalışmalar sonucu lipoproteinler üzerine olan ilgi daha da artmıştır. Daha sonra ise lipoproteinlerin tipleri, etkileri ve metabolizmaları iyice araştırılarak ortaya konmuştur.

Lipoproteinler, ultrasantrifüjde tuz solüsyonu üzerinde yüzmelerine göre tarif edilirler. Santrifüjde dansite ve hücum farklarına göre ayırılırlar. Kimyasal ve immünokimyasal metodlarla ise özellikle spesifik protein komponentleri olan apoproteinler ve polipeptid yapılar belirlenebilir. Lipoproteinler, Tablo - I'de gösterildiği gibi sınıflandırılırlar (1).

ŞİLOMİKRONLAR

Majör lipid türü trigliserid olan ve yoğunlukları 0.95'den düşük olan şilomikronlar barsakta sentez edilirler ve lenfatik sistemden torasik duktus vasıtasıyla sistemik dolaşıma katılırlar. Ağırlıklarının % 90'ı trigliserid, % 10'u fosfolipid, kolesterol ve kolesterol esterleri ile protein yapısındadır. Şilomikron partikülleri 300-5000 Å arasında değişir. Major apoproteinleri en çok olan lipoproteindir. A-I, B, C-I, C-II, C-III ve E apoproteinlerine sahiptir. Barsak hücrelerindeki golgi cihazında sentezlenir ve diğer lipoproteinlerden daha hızlı metabolize olur (2).

Şilomikronlar, gıdalarla alınan trigliseridlerin taşınmasını sağlarlar. Besin trigliseridleri, duodenumda monogliserid ve serbest yağ asitlerine hidrolize olur. Bunlar safra asitleri ile birleşerek mukoza hücrelerine girerler.

Yağ asitleri, diyetteki kolesterol, barsaklardan

emildikten sonra mukoza hücrelerinin endoplazmik retikulumunda tekrar esterleştirildikten sonra non-polar trigliserid ve kolesterol esterleri haline çevrilirler. Bunlar barsak B apoproteinleri (B-48) ile bazı A apoproteinleri ve polar lipidler arasında birleştirilirler. Daha sonra golgi cihazının sekretuar veziküllerinde konsantre hale getirilerek salgılanırlar. Bu arada HDL'den ayrılan E ve C apoproteinleri şilomikronların çekirdekleri etrafına yapışarak şilomikronlar mononükleer hale dönüşürler. Apoprotein B olmasa şilomikronların salgılanması olmaz. Olgunlaşmamış şilomikronlar barsak villuslanndan lenf damarlarına, torasik duktus vasıtasıyla da sistemik dolaşıma karışırlar.

Birçok ekstrahepatik dokularda kan kapillerlerinin endotelial yüzeylerinde bağlanmış bir enzim olan Lipoprotein Lipaz (LPL) ile etkilenen şilomikronlar, partiküllerin çekirdeklerine bağlı bulunan trigliseridlerin çoğunun hızlı hidrolizasyonu neticesi ortaya çıkar. Trigliseridler ortamdaki yok olduğu zaman yüzeyde yapışık olan A ve C apoproteinleri HDL'ye transfer olurlar.

LPL için esas cofaktör olan apoprotein C-H'nin kaybı ile LPL'a partiküllerin afinitesi azalır ve enzimin diğer partiküllere karşı etkinliği tam olmaz. Aynı zamanda, artık şilomikronlar yüzeyinde alıkonulan apoprotein E, hepatik parankimal hücreler yüzeyinde bulunan ve yeni tanımlanan apoprotein E reseptörleri vasıtasıyla değişikliğe uğrar (Şekil -1).

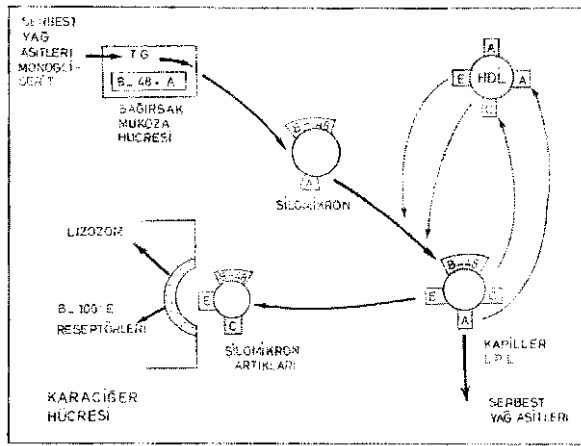
Artık şilomikronlar hücrelere endositozis yoluyla hızla alınır ve safra kanaliküllerinden dışarı atılır. Böylece lipidlerin lizozomal katabolizması oluşur. Bu, serbest kolesterolün safra asitlerine okside olduktan sonra oluşan kolesteril esterlerini içerir ve değişerek safra ile atılır, veya hepatogenez lipoproteinleri içine alınır. Bu yeterli transport sistemi yüzünden birkaç dakikada plazmadaki kolesterol absorbe edilir. Dolayısıyla kolesterolden zengin yemekten sonra kandaki kolesterol seviyesi hızla artmaz (3).

* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı

**Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Tablo - 1
Serum Lipoproteinlerinin Sınıflandırılması

Lipoproteinler	Yoğunluk	Elektroforez Mobilitesi	Major Lipid Türü	Majör Apoprotein
Şilomikron	< 0.95		Trigliserid	A-1, B, C-1, C-II, c-m, E
Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)	0.95 - 1.006	Prebeta	Trigliserid	B, c-1, c-11, c-m, Arjininden zengin Apoprotein
Düşük dansiteli lipoprotein (LDL)	1.006 - 1.063	Beta	Kolesterol	B
Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)	1.063 - 1.210	Alfa	Fosfolipid	A-I, A-II, C, E



Şekil-1. Şilomikronların yapım ve yıkım yolu

ÇOK DÜŞÜK DANSİTELİ LİPOPROTEİN (VLDL)

Dansitesi 0.95 - 1.006 arasında olan çok düşük dansiteli lipoproteinler karaciğer ve daha az bir oranda da barsaklarda sentezlenirler. Ortalama % 60-70 trigliserid, % 10-15 fosfolipid ile kolesterol ve % 10 proteinden meydana gelmiştir. Apoproteinleri B, C-I, C-II, C-III ve Arjininden zengin apoproteindir. VLDL'nin partikülü ne kadar büyük, apoprotein C oranı da o kadar büyük, apoprotein B oranı ise o kadar küçüktür (1).

Apo C-I, fosfolipidlerle kompleks oluşturur. Sistein, sistein, histidin ve tirozin olmaksızın 57 amino asitten yapılmıştır. Fizyolojik rolü bilinmemektedir.

Apo C-II, 100 amino asitten yapılmış olup fosfolipidlerle çok az kompleks oluşturur. Adipoz dokuyu aktive ederek düşük dansiteli lipoprotein (LDL) metabolizmasında önemli rol oynar.

Apo C-III, tek bir polipeptid zincirinden yapılmış olup 79 amino asit bulunmaktadır. Fosfolipidlere kolayca bağlanır ve LPL'yi inhibe eder.

Arjininden zengin Apoprotein'in ise fonksiyonu bilinmemektedir. Fakat apoproteinlerin % 17'sini teşkil eder.

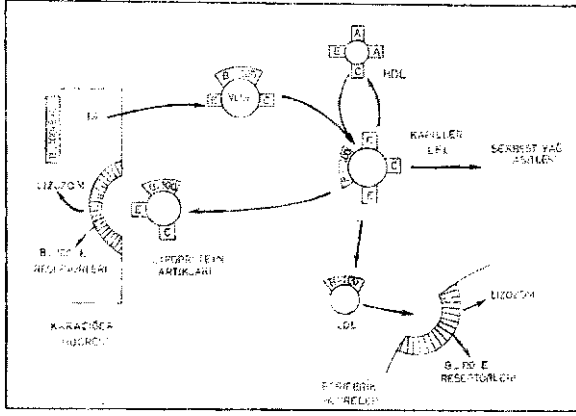
Trigliseridler, devamlı olarak karaciğer yağ asitlerinden günde 40-100 gr kadar sentezlenir. Yağ asitlerinin birçoğu enerji ihtiyacı için karaciğerde oksidasyona uğrar. Trigliseridlerin geniş bir kısmı ise sabunlaşmayı önlemek için karaciğerden salgılanmaktadır. Bu yol VLDL ile olmaktadır. Bağımsız apoprotein B (B-100), apoprotein E ve apoprotein C'leri de ihtiva eden olgunlaşmamış VLDL'nin salgılanması için gereklidir. Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL)'in apoprotein C'yi VLDL'ye vermesinden sonra, VLDL ekstrahepatik kapiller LPL ile etkileşime girerek serbest yağ asitlerine çevrilir. Bu arada HDL'den alınan apoprotein C HDL'ye geri verilir. VLDL artıkları ise karaciğerde apoprotein E reseptörleri vasıtasıyla hepatic lizozomlara alınır ve safra ile atılırlar (Şekil - 2).

insanda VLDL yıkımı sırasında LDL'ye geçiş intermediyer dansiteli lipoprotein (IDL) yoluyla olmaktadır. Fakat bunlar nisbeten kısa ömürlüdürler. Apoprotein E ve C'nin ayrılmasından sonra VLDL, IDL'ye ve daha sonra LDL'ye dönüşür. Bu sırada IDL hepatic LPL ile etkileşime girerek serbest yağ asitlerine çevrilirler. Ekstrahepatik dokular tarafından hidrolize edilen VLDL'nin yıkımı esnasında apoprotein B normal olarak kalırken, apoprotein C'nin % 90'dan fazlası HDL'ye geri transfer olur (2, 4) (Şekil - 3).

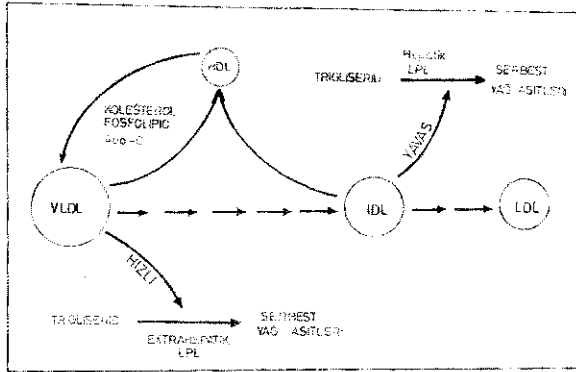
HDL, apoprotein C ve esterleşmemiş kolesterole reseptör görevi yapmaktadır. Apoprotein C, HDL'den yeni sentezlenen şilomikronlara veya VLDL'ye geçerek yeni bir siklus oluşturabilir.

DÜŞÜK DANSİTELİ LİPOPROTEİN (LDL)

Dansitesi 1.006 - 1.063 arasında olan LDL, primer olarak VLDL'nin yıkımı sonucu ortaya çıkar. LDL'nin ağırlığının % 25'ini apoprotein B teşkil eder.



Şekil-2. VLDL'nin yapım ve yıkım yolu



Şekil-3. İnsanda VLDL yıkım yolu

Geriye kalan kısmın % 50'sini kolesterol esterleri, % 30'unu fosfolipidler, % 10'unu esterleşmemiş kolesterol ve % 10'unu ise trigliseridler teşkil ederler (1).

Birkaç saat içinde metabolize edilen VLDL'ye benzemeyen LDL, yavaş olarak ve ancak birkaç günde metabolize edilir. Yıkım karaciğerde, karaciğer dışı hücrelerde (fibroblastlarda), dokularda bulunan LDL reseptörleri ile olmaktadır (5).

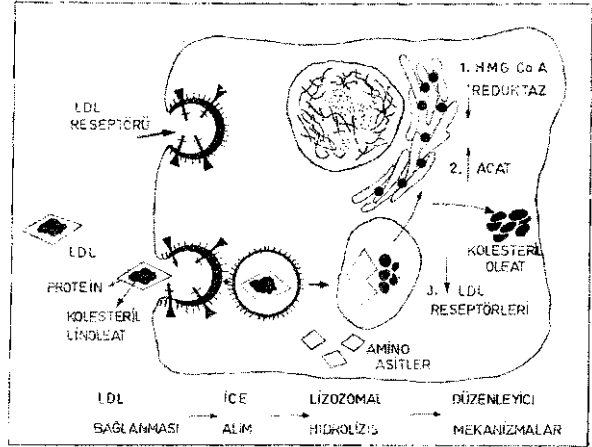
LDL'nin hepatik yıkımı; LDL'nin reseptöre bağlanması, endositozis ve lizozomal katabolizma ile olmaktadır. Ekstrahepatik dokulardaki LDL yıkımı; adrenal kortekste ve gonadlarda steroid hormonların sentezine ve farklılaşan hücrelerde membran sentezine yol açar.

Kolesterol, hücre yüzey reseptörlerinin apoprotein B komponenti ile etkileşmesi sonucu LDL'nin bağlanması için anahtar rolü oynar. İnsan fibroblastları her hücre için maksimal 20.000 LDL reseptörü yapar. Bu rakam hücrel kolesterol açığına göre değişiklik gösterir. Reseptörler, molekül ağırlığı 164.000 A° olan asidik proteinlerdir (6, 7).

İnsanlarda normalde ekstrahepatik **LDL** reseptör-

lerine sadece apoprotein B içeren LDL değil, apoprotein E içeren diğer lipoproteinleri de (HDL gibi) bağlanır. İnsan fibroblastları apoprotein E içeren lipoproteinlere karşı (HDL ve Şilomikronlar), yalnız apoprotein B içeren lipoproteinlere göre (LDL gibi) 20 kat daha fazla duyarlıdır. HDL partikülleri 4 reseptörü birden işgal ederken LDL ise sadece 1 reseptörü işgal eder.

LDL hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlandıktan sonra lipoproteinler hızla hücre içine çekilirler. Hücre yüzeyi lipoprotein etrafını çevirerek eski halini alırken orada endositik bir vezikül oluşur. Buna "reseptör aracılı endositozis" denir. Endositik veziküller hücre içindeki keseciklerdir ve içlerinde hidrolitik enzimler bulunur. Lizozomlar içinde LDL'nin protein komponentleri amino asitlere hidrolize olur. Kolesterol ester komponentleri ise asit lipaz ile hidrolize olarak serbestleşirler. Serbest kolesterol hücre içinde dağılarak membran sentezinde kullanılırlar (5) (Şekil-4).



Şekil-4. Memeli hücresindeki LDL reseptör yolu ile LDL'nin yıkımı ve düzenleyici mekanizmalar

Hücre içindeki LDL'nin katabolizması sonucu ortaya çıkan kolesterol 3 ayrı metabolik yol izler:

Birincisi; 3-Hidroksi 3-Metil Glutaril Coenzim A Redüktaz (HMG Co A Redüktaz) enzim aktivitesini baskılar. Bu enzim kolesterol biyosentezini kontrol eder.

İkincisi; kolesterol, Acyl Coenzim A Transferaz (ACAT) enzim aktivitesini artırarak yeniden esterleşmesini sağlar. Kolesterolün esterleşmiş yeni şekli hücre içinde stoplazmik lipid damlacıkları halinde depolanır.

Üçüncüsü; hücre içindeki kolesterol azalan LDL reseptör sentezinde kullanılır. LDL reseptörünün azalması LDL alımını durdurur ve hücrenin LDL kolesterol ile fazla zenginleşmesini yani fonksiyonunu yitirmesini engeller.

Elektron mikroskopisinde, kültüre edilmiş fibroblastlarda LDL reseptörlerinin hücre yüzeyinde plazma membranında yerleştikleri görülmüştür. Reseptörlere buldukları yerlerde "kaplanmış çukurluk" manasına "coated pits" denir. Bunlar, üzeri clathrin denilen molekül ağırlığı 180.000 dalton olan bir protein ile kaplanmıştır. Gerekliğinde protein kısmı açılarak reseptörler lipoproteinler ile bağlanmakta ve hücre içine çekilmektedirler. İnsan fibroblastlarında "coated pits" hücre yüzeyinin yalnız % 2'sini işgal ederler. Bunlar da LDL reseptörlerinin % 50-80'ini kapsarlar. Hücre hızla karınlaştığı için bu çukurluklar hızla reseptöre bağlanmış molekülleri endositozis yoluyla hücre içine çekerler (8).

Karaciğerde iki türlü lipoprotein reseptörü bulunmaktadır. Biri LDL reseptörü, diğeri ise artık reseptürüdür. LDL reseptörü, LDL ile şilomikron artıklarının bağlarken artık reseptörü ise sadece şilomikron artıklarını bağlar. Reseptörler birbirlerinden ayrı ve bağımsız olarak çalışırlar (9).

Karaciğerden başka makrofajlar, fibroblastlar, diş eti hücreleri, adrenokortikal hücreler, lenfositler, malign lenfositler ve terato karsinom hücreleri normal LDL reseptörlerini ihtiva ederler.

LDL'nin kolesterol esterleri lizozomlar içinde hidrolize olur. Fakat serbestleştirilmiş kolesterolün yalnız yarısı hücrelerden salgılanır. Geriye kalan kolesterol ise lizozomdan stoplazmik kompartmana transfer olur. Bu transfer kolesterolün membrana bağlı Acyl Coenzim A: Transferaz (ACAT) enzimi ile tekrar esterleştirilmesi ile gerçekleşir. Elektron mikroskopi çalışmalarında tekrar esterleştirilen kolesterolün membran ile çevrelenmemiş homojen stoplazmik nötral lipid damlacıkları şeklinde biriktiği görülmüştür.

YÜKSEK DANSİTELİLİPOPROTEİN (HDL)

Dansitesi 1.063 ve üzeri olan yüksek dansiteli lipoproteinlerin majör lipid türü fosfolipiddir. Kolesterol ve esterleri ile trigliseridler daha az miktarda bulunur. Apoprotein A-I, A-II, C, E'ye sahiptir (1).

Serumdaki HDL konsantrasyonu ve onun serumdaki komponentleri intravasküler ve hücre metabolik olayların geniş bir etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Karaciğerden ve ince barsak ile diğer dokulardan apoprotein A ve E ile çevrilmiş fosfolipidlerden meydana gelmiş diskoidal partiküller, olgunlaşmamış HDL olarak salgılanırlar. HDL'nin bir bölümü de hücre membranından lipidlerin alınımı ve transferi sonucu ortaya çıkar (2).

HDL çekirdek yapısını gösteren kolesterol esterleri, LDL, VLDL, diğer proteinler hepatic ve ekstrahepatik bazı enzimlerin aktivasyonu ile farklılaşırlar. Bu enzimler şunlardır (10,11):

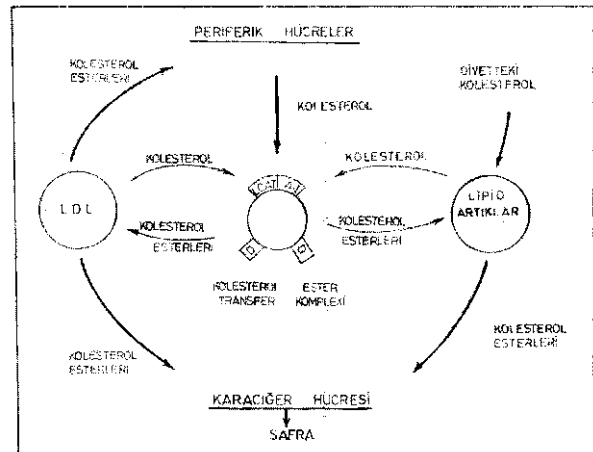
1. Lipoprotein Lipaz (LPL): Lipoproteinlerin hidrolizinden sorumlu olan ekstrahepatik dokuların kapilleri endotellerinde bulunan lokalize bir enzimdir. LPL aktivitesi adipoz dokudan ve iskelet kaslarından alınan biyopsilerde heparinin etkisinin ölçülmesi ile değerlendirilir.

2. Fosfolipaz: Lipolitik aktivitesi hepatic endotel hücrelerde görülür. HDL-fosfolipidlerinin hidrolizi fosfolipaz enzimi tarafından yapılmaktadır.

3. Hepatic Lipaz: Bu enzimin aktivitesi için HDL bir substrat teşkil etmektedir. Plazma hepatic lipaz aktivitesindeki artmaya bağlı olarak HDL konsantrasyonu azalır.

4. Leatin Kolesterol Acyl Transferaz (LCAT): Apoprotein A-I tarafından aktive edilen bu enzim HDL-kolesterolün esterleşmesine sebep olur. HDL çekirdek yapısını gösteren kolesterol esterleri, LDL ve VLDL karaciğerden salgılanan LCAT enzim aktivasyonu ile farklılaşırlar. Bu enzim HDL'nin küçük bir subfraksiyonunun ve kolesterol ester transfer kompleksinin bir komponentidir. Bu enzim lesitin olarak bilinen Fosfatidil Kolin ile lipoproteinlerin majör fosfolipidlerinden farklılaşan residü yağ asitlerini de esterleştirir. Kolesterol esterleri hızla apoprotein D ile diğer lipoproteinleri transfer edilirler. HDL, LDL ve VLDL'de bulunan kolesterol esterlerinin hepsi bu yolla yapılır. LCAT tarafından aktive edilen kolesterol hücrelerden veya lipoproteinlerin yüzeylerinden farklılaşır. Artık partiküller ve diğer lipoproteinler karaciğer tarafından alınır, hidrolize edilerek safra ile atılır. Dolayısıyla vücutta kolesterol birikimine engel olunmaktadır (Şekil - 5).

HDL metabolizması karaciğerden başka fibroblastlarda, gonadal ve adrenokortikal dokularda da olmaktadır (10).



Şekil-5. Plazma ve hücrelerdeki kolesterolün nakil yolu

HDL Üzerine Etkili Fizyolojik Durumlar

1. Yapısal Faktörler (10, 12): En önemlisi cinsiyettir. Bir çok toplumda, Yeni Zelanda yerlileri hariç, puberteyi takip eden bütün yaşlarda kadınlar erkeklerden daha fazla HDL içerirler. Farklılık primer olarak HDL'nin alt grupları arasındadır. Kadınlarda apoprotein A-I, erkeklerde ise apoprotein A-II fazla bulunur. HDL üzerine östrojenlerin de etkili olduğu dolayısıyla exogen Östrojen verilmesinin HDL seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir. Testosteron ise yükseltmektedir.

Kadınlarda menstruel siklus esnasında oynamalar olmaktadır. Ovulasyon sırasında geçici artışlar gözlenir. Gebelikte ise bir değişiklik olmamaktadır. Kadınlarda LPL, erkeklerde ise Hepatik Lipaz enzim aktivitesi daha fazladır.

Yaşa göre olan HDL değişiklikleri Amerika'da beyaz ırkta Lipid Araştırma Klinikleri tarafından incelenmiştir. Erkeklerde puberte ve adölesan çağa kadar stabil seyrederek. Daha sonra 55-60 yaşa kadar giderek artar. Yaşlı hastalarda ise plato çizer. Kadınlarda çocukluk çağından itibaren yaşlılığa kadar lineer bir artış görülür. Bunlarda yaşa bağlı bir değişiklik olmaz.

2. Şişmanlık (10, 13): HDL-kolesterol değerleri şişman kişilerde normal kişilere göre daha düşük bulunmuştur. Fakat zayıflamak için yapılan jejuno-ileal by-pass gibi cerrahi operasyonlar sonrası HDL seviyesinde bir artış görülmemiştir. Yani, şişmanlık ile HDL arasında bir ilişkinin varlığı tam olarak gösterilememiştir.

3. Fizik Aktivite (10, 14, 15): Aşırı fizik aktivite sonrası yapılan çalışmalarda HDL seviyesinde artma olduğu görülmüştür. Bu çalışmalar atletler, kayakçılar, tenisçiler, futbolcular ve orman işçileri gibi ağır iş yapan ve fazla enerji harcayan kişilerde yapılmış ve HDL seviyesinde belirgin bir artma gözlenmiştir.

Fizik aktivite esnasındaki HDL artışı zayıflama veya adipoz dokudaki azalmaya bağlı değildir. Egzersiz sonucu HDL-kolesteroldeki artışın sebebi bilinmemektedir. Egzersiz esnasında iskelet kaslarındaki LPL ve adipoz dokudaki LPL enzim aktivitesinin artmış olduğu saptanmıştır.

4. Alkol (10, 16): Tam olarak araştırılmamış olmasına rağmen alkol, HDL değerlerinde artışlara yol açmaktadır. Alkolün adipoz dokudaki LPL aktivitesini artırdığına ve HDL'nin hepatik sentezini stimüle ettiğine inanılmaktadır.

5. Beslenme Faktörleri (10, 17, 18): Protein ve karbonhidrattan fakir, yağdan zengin beslenenlerde, kepek ekmeği yiyenlerde ve bitkisel beslenenlerde HDL düşük bulunmaktadır. İnsanlarda Vit. E'nin HDL'yi artırdığı, çinkonun ise azalttığı gözlenmiştir. Sigaranın ise HDL'yi azalttığı bilinmektedir. Askorbik asit ise

HDL-kolesterol seviyesine bir etkide bulunmamaktadır.

HDL üzerine etkili patolojik durumlar Tablo - 2'de, farmakolojik durumlar Tablo - 3'de gösterilmiştir (10, 19, 20). Adipoz doku LPL ve hepatik lipaz enzim aktivitesindeki değişiklikler ile bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların uzun süre ve fazla dozlarda kullanılması ile HDL üzerinde etkiler olmaktadır.

Tablo - 2

HDL Üzerine Etkili Patolojik Durumlar	
1. HDL düzeyini artıranlar:	a. İnsüline bağımlı Diyabetes Mellitus b. Hipotiroidi c. Ki. Obstrüktif Akciğer Hastalığı d. Operasyonlar
2. HDL düzeyini azaltanlar:	a. Kr. Parankimal Karaciğer Hastalıkları b. Üremi c. İnsüline bağımlı olmayan Diabetes Mellitus d. Hipertiroidi e. Kistik Fibrozis f. Romatoid Artrit g. Kollagen Doku Hastalıkları h. Hereditör Ataksi i. Reye Sendromu j. Sıtma k. Orak Hücreli Anemi l. Tangier Hastalığı m. Obesite

Tablo - 3

HDL Üzerine Etkili Farmakolojik Durumlar	
1. HDL düzeyini artıranlar:	a. Nikotinik Asit b. Clofibrate c. Fenitoin d. Fenobarbital e. Glutetimide f. Testosterone g. Klorlu Hidrokarbonlar
2. HDL düzeyini azaltanlar:	a. Exogen Östrojenler b. Non-testosteron Deriveleri c. Oral Kontraseptifler d. Sülfonil Urea Grubu Antibiyotikler e. Probucol f. Beta-Blokörler. g. Oxandrolone h. Diazepam i. Prednizolone j. Tiazid Grubu Diüretikler k. Stanazolol

KAYNAKLAR

1. Kane, J.P.: Plasma Lipoproteins, Structure and Metabolism. In: Synder, F. (ed.): Lipid metabolism in Mammals. New York, Plenum, 1977, p. 209.
2. Havel, R.J.: Approach to the patient with hyperlipidemia. *Med. Clin. North Am.*, 66(2):310-333, 1982.
3. Havel, R.J., Goldstein, J.L., and Brown, M.S.: Lipoproteins and lipid disorders. In: Bondy, P.K., Rosenberg, L.E. (eds.): Metabolic control and disease. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 8th ed., 1980, p. 393.
4. Grundy, S.M., Mok, H.Y.I., Zech, L., and et al.: Transport of very low density lipoproteins triglycerides in varying degrees of obesity and hypertriglyceridemia. *J. Clin. Invest.*, 63:1274-1283, 1979.
5. Goldstein, J.L., Brown, M.S.: The LDL receptor defect in familial hypercholesterolemia, *Med. Clin. North Am.*, 66(2):335-362, 1982.
6. Goldstein, J.L., Brown, M.S.: The low density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Ann. Rev. Biochem.*, 46:897, 1977.
7. Brown, M.S., Goldstein, J.L.: Regulation of the activity of the low density lipoprotein receptor in human fibroblasts. *Cell*, 6:307, 1975.
8. Goldstein, J.L., Brown, M.S.: Atherosclerosis, the low density lipoprotein receptor hypothesis. *Metabolism*, 26:1257-1275, 1977.
9. Brown, M.S., Kovamen, P.T., Goldstein, J.L.: Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors. *Science*, 212:628-635, 1981.
10. Krauss, R.M.: Regulation of High Density Lipoprotein Levels. *Med. Clin. North Am.*, 66(2):403-430, 1982.
11. Havel, R.J.: High Density Lipoproteins, Cholesterol Transport and Coronary Heart Disease. *Circulation*, 60(1):1-12, 1979.
12. Mahley, R.W.: Atherogenic Hyperlipoproteinemia. *Med. Clin. North Am.*, 66(2):375, 1982.
13. Anderson, D.W.: HDL-Cholesterol, The Variable Components. *Lancet*, 8068:819-927, 1978.
14. Heiss, G., Tamir, I., Davis, C.E., and et al.: Lipoprotein cholesterol distributions in selected North American Populations: The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation*, 61:302, 1980.
15. Albrink, M.J., Krauss, R.W., Lindgren, P.T., and et al.: Intercorrelations among plasma High Density Lipoproteins, obesity and triglycerides in a normal population. *Lipids*, 15:668-676, 1980.
16. Lehtonen, A., Viikare, J.: Serum Triglycerides and Cholesterol in High Density Lipoprotein-Cholesterol in High Physically Active-men. *Acta. Med. Scand.*, 204: 111-114, 1978.
17. Huttunen, J.K., Lansimies, E., Vontilanien, E., and et al.: Effect of moderate physical exercise on serum lipoproteins, *Circulation*, 60:1220, 1979.
18. Beifrage, P., Berg, B., Hagerstrand, I., and et al.: Alterations of lipid metabolism in healthy volunteers during long-term ethanol intake. *Eur. J. Clin. Invest.*, 7:127-131, 1977.
19. Sacks, F.M., Castelli, W.P., Donner, A., and et al.: Plasma lipids and lipoproteins in vegetarians and controls. *N. Engl. J. Med.*, 292:1148, 1975.
20. La Rosa, J.L., Fry, A.G., Muesing, R., and et al.: Effects of high protein, low carbohydrates dieting on plasma lipoproteins and body weight. *J. Am. Diet. Assoc.*, 77:264-270, 1980.