

Lipoprotein Metabolizması ve Ateroskleroz ile İlişkisi

Namık Delibaş¹ Veysel Tahan²

¹Yrd.Doç.Dr. SDÜ Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, ISPARTA.

²Araş.Gör.Dr. SDÜ Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, ISPARTA.

Özet

Anormal lipoprotein düzeyleri ateroskleroz risk faktörleri arasındadır ve koroner arter hastalıklarının değerlendirilmesinde biyokimyasal bir markerdir. Apolipo-proteinler lipoproteinlerin sentez ve katabolizmasında önemli rol oynar. Apo A-I, lesitin kolesterol açıl transferazı aktive eder. Apo C-II ve C-III lipoprotein lipazı regüle eder. Apo B-100, B-48 ve E kolesterolün hepatik ve ekstrahepatik hücrelere alınımını regüle eder. Bundan dolayı lipoprotein ve apoproteinlerin araştırılmasının ateroskleroz gelişimini anlamada önemli parametreler olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Lipoprotein, apolipoprotein, ateroskleroz.

Lipoprotein Metabolism and its Relationship to Atherosclerosis

Abstract

Abnormal lipoprotein levels are among the risk factors that cause atherosclerosis and, therefore, have been used as biochemical markers in assessing risk of developing coronary heart disease. Apolipoproteins play major roles in regulating lipoprotein synthesis and catabolism. Apolipoprotein A-I activates the lecithin cholesterol acyl transferase, apolipoprotein C-II and C-III regulate the lipoprotein lipase, and apoprotein B-100, B-48, and E control the cholesterol uptake into hepatic and extrahepatic cells. Therefore, investigating the alterations of lipoprotein metabolism in disease states at the apoprotein level may give increased insight into the underlying mechanisms of lipoprotein changes and provide better understanding about the premature development of the atherogenic process.

Key Words: Lipoprotein, apolipoprotein, atherosclerosis.

Lipoproteinlerin Yapısı:

Lipoproteinler yüzlerce lipid ve protein moleküllerinden meydana gelen küresel tanecikler olup eritrositlerden daha küçüktürler ve yalnızca elektron mikroskobu ile görülebilirler.

Lipoproteinler; nonpolar lipidler (trigliserid ve kolesterol esterleri) ihtiva eden hidrofobik yağlı bir çekirdekle bunu çevreleyen nativ surfaktanlar (fosfolipidler ve serbest kolesterol) ve apolipoprotein denilen spesifik proteinlerden oluşmuş partiküllerdir (2).

Lipoprotein Lipidleri:

Trigliseridler, şilomikron ve VLDL'nin major lipidleri olup karaciğer, periferel doku ve özellikle kasda bir enerji substratı olarak hizmet ederler. Kolesterol, LDL ve HDL'nin major lipidi olup bütün lipoproteinlerde bulunur. Serum kolesterolünün % 70'i LDL'de, % 20'si HDL'de ve gerisi diğer lipoproteinlerde bulunur (10).

Fosfolipidler bütün hücre membranlarında bulunup lipoproteinlerin yüzeyindeki büyük çoğunluğu oluşturarak lipid tabakayı meydana getirirler.

Lipoprotein Apoproteinleri:

Lipoproteinlerin yüzeysel proteinleri apoproteinler veya apolipoproteinler olarak adlandırılırlar. Lipoproteinlerin yapısal stabilitesini sağlamasına ilaveten, lipoproteinlerin metabolik akibetinin belirlenmesinde de kritik roller oynarlar.

Şilomikronların teşekkül ve sekresyonu için gerekli olan apoprotein, Apo B-48'dir. Apo B-100; VLDL, IDL ve LDL'nin majör apoproteinidir. Şilomikron incebarsaktan salındıktan sonra Apo B-48'in bu lipoprotein plazma metabolizmasında veya daha sonra şilomikronların karaciğerce plazmadan uzaklaştırılmasında bir rolü gözlenmez (1). Apo B-100; 500.000 daltondan fazla moleküler ağırlığıyla en büyük apoproteindir. Apo

B-100 karaciğerde VLDL'nin oluşum ve sekresyonu için gereklidir ve tüm vücuttaki hücrelerde LDL reseptörü için bağlayıcı protein olarak hizmet eder. Apo B yüksekliğinin ve Apo A-I

düşüklüğünün KAH (koroner arter hastalığı) için önemli markerler olduğu bildirilmiştir (3,5,7,9,11).

Tablo 1. Majör Lipoprotein Sınıflarının Fizikokimyasal Özellikleri.

Lipoprotein	Dansite (g/dL)	Mol.Ağırlık (dalton)	Çap (nm)	Tg	Lipid (%) C	Pl
Şilomikron	0.95	1/4 400x10 ⁶	75-1200	80-95	2-7	3-9
VLDL	0.95-1.006	10-80x10 ⁶	30-80	55-80	5-15	10-20
IDL	1.006-1.019	5-10x10 ⁶	25-35	20-50	20-40	15-25
LDL	1.019-1.063	2.3x10 ⁶	18-25	5-15	40-50	20-25
HDL	1.063-1.21	1.7-3.6x10 ⁵	5-12	5-10	15-25	20-30

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein; IDL: Ara dansiteli lipoprotein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; Tg: Trigliserid; C: Kolesterol; Pl: Fosfolipid.

Aynı harflerle adlandırılmış protein yapıda ayrı metabolik rollere sahip üç tane apoprotein C vardır. Her üç apoprotein sentez edildiği yer de karaciğerdir. Apo C-I; VLDL, IDL ve HDL'nin minör komponentidir. Apo C-II; VLDL'yi meydana getiren elemanlardan olup IDL, HDL ve şilomikronlarda da bulunur. Apo C-II; şilomikronlar ve VLDL'nin trigliseridlerini hidrolize eden lipoprotein lipaz (LPL) enziminin esansiyel bir aktivatörüdür. Apo C-II eksikliği olanlarda ciddi hipertrigliseridemi bulunur. Apo C-III VLDL'nin majör bir komponenti olup VLDL içindeki proteinlerin % 40'ını oluşturur. Apo C-III aynı zamanda IDL, HDL ve şilomikronlarda da bulunur. Bazı çalışmalar Apo C-III'ün LPL aktivitesini inhibe ettiğini akla getirmektedir.

Apo E, karaciğerde sentezlenir ve bütün lipoproteinlerde bulunur. Plazmadan karaciğere lipoprotein kalıntılarının naklini düzenlemekle görevlidir. Son zamanlarda Apo E eksikliği oluşturulan farelerde ciddi hiperkolesterolemi ve erken ateroskleroz gelişmiştir (1).

Apo A-I, HDL'nin majör proteini olup protein kitlesinin % 70-80'ini meydana getirir. Apo A-I, hem karaciğer hem de incebarsakta sentezlenir. Apo A-I, plazmada serbest kolesterolü esterifiye eden Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) enziminin bir aktivatörüdür. Apo A-I, plazmada HDL partiküllerinin bütünlüğünü devam ettirmede önemli bir rol oynayarak dolaşımdaki yarı ömürlerini uzatırlar. Apo A-I yokluğuyla giden bir durum tarif edilmiştir ve bunlarda HDL yokluğu gösterilmiştir. Bu hastaların bazıları erken ve ciddi ateroskleroza ilerler. Apo A-II, HDL'de ikinci derecede en çok bulunan apoproteindir. Apo

A-I ve A-II, total HDL proteinlerinin yaklaşık % 90'ını teşkil ederler. Apo A-II'nin fonksiyonu her ne kadar tam anlaşılammışsa da HDL'de yapısal bir rolü olduğu görülmektedir. Ayrıca bazı çalışmalar Apo A-II'nin LCAT enzimini inhibe ve/veya hepatik lipaz enzimini aktive edebileceğini düşündürmektedir. Apo A-IV, Apo A'nın bir alt grubu olup, LCAT enzimi aktivasyonunda rol oynuyor olabilir.

Lipid Metabolizmasına Karışan Enzimler

LPL, yağ ve kas hücrelerinde sentezlenir. Daha sonra yağ dokusu, akciğer ve kaslardaki kapiller endotelial hücrelerin luminal yüzeyine yapışarak, şilomikron ve VLDL trigliseridlerinin hidrolizinde rol oynar.

Hepatik trigliserid lipaz (HTGL) karaciğerde sentezlenir ve hepatik sinüzoidlerdeki endotelial hücrelerin luminal yüzeyine bağlanır. HTGL, kısmi yıkıma uğrayan VLDL veya IDL'den trigliseridlerin uzaklaştırılmasında rol oynar.

LCAT, plazmada lesitinden serbest kolesterole linoleatın transferine aracılık eder ve bu kolesterol esterinin teşekkülü ile sonuçlanır.

Kolesterol ester transfer protein (CETP) karaciğerde sentez edilerek HDL'nin kolesterol esterlerinin, şilomikron veya VLDL'den trigliserid ile değişimine aracılık eder (12).

Lipoprotein metabolizması yolu kompleks bir yoldur. Endojen ve eksojen sistemlere ayrılarak hepatik ve diyetel lipidleri taşırlar.

Eksojen Lipidlerin Transportu

Normolipemik kişilerde bile intestinal kökenli lipoproteinler son öğünden sonra, sekiz saat boyunca kanda mevcuttur. Trigliserid ve kolesterol içeren bir öğünden sonra bu lipidler yağ asitleri ve kolesterol gibi, incebarsak hücrelerine absorbe edilir. Mukozal hücrelerin içerisinde yağ asitlerinin, trigliseride ve kolesterolün kolesterol esterlerine esterifikasyonu meydana gelir, bu hidrofobik lipidler büyümeye başlayan şilomikronların çekirdeğinde birleşirler. Şilomikronun yüzeyel tabakası; fosfolipid, serbest kolesterol, Apo B-48 ve Apo A-I, A-II, A-IV'den oluşmuştur. Şilomikron aslında bir yağ damlacığıdır ve ağırlığının % 90'ını trigliserid meydana getirir. Mukozal hücrelerden sekresyondan sonra şilomikronlar torasik kanal yoluyla vena kava superiora ulaşana kadar lenfatik sistemde sirküle olurlar. Lenfteki zamanlarında ve plazmadaki süreçlerinde şilomikronlar bazı fiziko-kimyasal ve metabolik değişimlere maruz kalırlar. Önce Apo C-II'yi kazanırlar. Şilomikronlar yağ ve kas dokusunun kapiller endotelial hücrelerin yüzeyinde LPL ile etkileştiklerinde Apo C-II'de LPL'yi aktive eder. Bu karşılıklı etkileşim çekirdek trigliseridlerinin hidrolizini başlatır. Normalde lipoprotein lipaz aktivasyonu gerektikçe, Apo C-II plazma seviyesi oldukça artar. Apo C-III şilomikron yüzeyine bir süre sonra eklenir ve LPL aktivitesini inhibe edici kabiliyeti ile çekirdek trigliserid hidrolizini ayarlayabilir. Apo E şilomikron kalıntılarının metabolizmasında kritik rol oynayabilir.

Belirgin trigliserid hidrolizi olduktan sonra şilomikron kalıntıları sferik şekillerini devam ettirebilmek için yüzeydeki fazlalıklarını atmaldırlar. Böylece fosfolipid, kolesterol, Apo C-II ve C-III HDL'e geri transfer edilir. Geriye kalan tanecikler nispeten kolesterol esterince ve Apo E'ce zengindir, Apo B-48'de içerir. Apo A-I ve Apo C proteinleri muhtemelen HDL'ye geçer. Apo E ayrıca HDLc olarak bilinen, Apo E ile zenginleştirilmiş HDL'nin spesifik reseptörlerle etkileşiminde önemlidir. Bu HDL diyetle aşırı kolesterol alınmasıyla oluşur.

Bu majör apolipoproteinlere ilaveten; Lp (a) antijen, Apo D ve Apo F gibi küçük konsantrasyonlarda apoproteinler de vardır. Bunlar hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Kompozisyon, metabolizma, fonksiyon ve klinik önemlerini anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Eksojen Lipid Transportunun Aterogenez ile İlişkisi

Eğer intestinal kaynaklı lipoprotein metabolizması ve transportu normal ise diyetdeki trigliserid; adiposit ve kas hücrelerine, yağ asitlerinde olduğu gibi taşınır ve diyet kolesterolü karaciğere taşınarak safra asidi ve membran sentezinde kullanılır ya da biliyer kolesterol veya lipoprotein kolesterolü olarak yeniden sekrete edilir. Diyet kolesterolü ayrıca endojenik hepatik kolesterol sentezini de düzenler. Bununla beraber eğer transport ve metabolizması anormalse şilo-mikronlar da aterojenik süreçte katılabilir. Şilomikron ve şilomikron artıklarının damar duvarına plazmadan migrasyona uğrayan monosit kaynaklı makrofajları içeren damar duvarı hücrelerince alınabileceği görülmüştür. Kolesterol esterlerinin; bu monosit kaynaklı makrofajlarda birikimi onları köpük hücrelerine (Foam cells) çevirir. Bu da aterosklerotik plağın en erken hücresel lezyonudur. Eğer post-prandial şilomikron ve artıklarının düzeyi yükselirse ve bu lipoproteinler plazmada normalden daha uzun süre sirküle olursa arter duvarına kolesterol taşınımı olasılığı yükselebilir. VLDL'nin yüksek olduğu durumlarda da şilomikronlar uzun süre yüksek düzeyde kalırlar. Şilomikron artığı düzeyleri Apo E'nin düzenli fonksiyon yapmadığı durumlarda yükselebilir. Son bazı çalışmalarda araştırmacılar şilomikron ve şilomikron artıkları metabolizması anormalliklerinin, KAH'nın varlığıyla arasında bağlantı kurmuşlardır.

Endojen Lipidlerin Transportu

Endojen lipid transport sistemi, lipidleri karaciğerden periferik dokulara ve periferden de karaciğere geri getirir. Bu zıt fonksiyonlar, lipoproteinlerin yapısal karakteristiklerine göre iki alt gruba ayrılır. Bunlar Apo B-100 lipoprotein sistemi (VLDL, IDL ve LDL) ve Apo A-I lipoprotein sistemi (HDL)'dir. Karaciğer trigliseridleri karbonhidratlar ve yağ asitlerinden sentezlenirler. Diyetel kolesterol, şilomikron kalıntılarının reseptör aracılığı ile alınmasından oluşur, yetersiz olduğu zaman karaciğer hız kontrol edici enzimi olan HMG-CoA redüktazı aktive ederek kendi kolesterolünü sentezler. Endojen olarak yapılan trigliserid ve kolesterol, dışarı salınmak için VLDL içinde paketlenir.

Apo B-100 Bulunduran Lipoproteinlerin Metabolizması

VLDL, hepatositler içinde oluşur ve sonra sekrete edilir. Trigliseridler ve kolesterol Apo B ve

fosfo-lipidlerle beraber VLDL üzerine paketlenirler. Apolipoprotein C-I, C-II, C-III ve E; plazma VLDL üzerinde de bulunup, esas olarak VLDL'in plazmaya girişinden sonra ilave olurlar.

Plazmada VLDL; LPL ile şilomikronlara benzer bir şekilde etkileşir. Böylece daha küçülür ve daha dens hale gelerek IDL'ye dönüşürler. Büyük VLDL daha çok plazmadan LDL'ye çevrilmeden uzaklaştırılırken, küçük ve yoğun VLDL'nin daha çokca LDL'ye dönüştüğü görülür. LPL aktivitesi, VLDL'den IDL'ye ve LDL'ye olan metabolik kaskadın normal fonksiyonu için gerekli görülmektedir. LPL yokluğu olan kişiler normal LDL üretmez. HTGL de bu süreçte önemli bir rol oynar. HTGL eksikliği olan kişilerin plazmalarında IDL birikir.

Şilomikron kalıntısı metabolizmasında Apo E dolaşımından partiküllerin uzaklaştırılması için çok önemlidir. Apo E'nin görevi VLDL kalıntılarının kandan temizlenmesi olmakla birlikte VLDL partiküllerinin IDL ve LDL'ye konversiyonu için de önemlidir (6). Apo B esasen LDL yüzeyindeki yegane proteindir ve LDL'nin plazmadaki yarı ömrü esasen LDL reseptörlerinin mevcudiyeti veya aktivitesi ile açıklanabilir. LDL'nin majör akibeti; reseptör aracılığıyla veya daha az miktarda reseptör dışı muhtemelen sıvı faz endositozu ile periferel dokulara alınır.

Plazma LDL'nin % 40-60'ının karaciğerde uptake edildiğini biliyoruz. Hepatik uptake genel olarak hepatositlerdeki LDL reseptörleri ile meydana gelir. LDL reseptörleri hemen bütün doku hücrelerinde bulunur. LDL katabolizmasının toplam % 60-70'i LDL reseptör pathway'i yoluyla meydana gelir ve kalan doku uptake'i nonspesifik mekanizmalarla olur.

Apo B-100 İçeren Lipoproteinlerin Aterogenezi ile İlişkisi

Artmış düzeylerde plazma LDL, kolesterol ve LDL Apo B'nin, aterosklerozun ilerlemesi için risk faktörleri oldukları açıkça gösterilmiştir (4,18,19). Yüksek plazma LDL-kolesterol düzeyleriyle ateroskleroz arasındaki ilişki familial hiperkolesterolemili hastalarda yapılan deneylerde LDL reseptörlerinin azalmasıyla açıklanmıştır. LDL metabolizmasının LDL reseptör sistemi ile duyarlı regülasyonu, araştırmacıları dolaşımdaki LDL'de meydana gelen kalitatif değişimleri araştırmaya yöneltmiştir. Bu da aterosklerotik plak gelişiminde önemlidir.

Pek çok çalışmalar değişik koşullarda plazma

LDL'nin lipid peroksidasyonuna maruz kalabileceğini göstermiştir. Oksidasyonla değişikliğe uğrayan LDL'nin damar duvarındaki varlığı endotelial hücreler, düz kas hücreleri ve monosit kaynaklı makrofajlardan sitokinler ve büyüme faktörlerinin sekresyonunu ve köpük hücre oluşumunu uyarabilir (22).

Bu düz kas hücrelerinde proliferasyon ve lezyon sahasında daha fazla monosit toplanmasıyla sonuçlanır. Aktive olmuş düz kas hücreleri bol miktarda kollojen gibi ekstrasellüler matriks sentezler ve salgılar. Değişikliğe uğrayan LDL'den kaynaklanan proteinler ve lipidlerin insanlarda aterosklerotik lezyonda bulduklarına dair kanıt vardır. Farklı boyut, dansite ve lipid kompozisyonu olan LDL suppopülasyonları farklı aterojenik potansiyellere sahiptir. Bu küçük, trigliseridce zengin kolesterol esterince fakir LDL prematür KAH riskini artırmada güçlü bir marker gibi görünmektedir (15). LDL'deki monoansatüre yağ asitleri lipid peroksidasyonuna daha az uğradıklarından, LDL'yi oksidasyona dirençli kılarak anti aterojenik etki gösterirler (1,2,3). Lp (a); kolesterolden zengin, pre-beta hareketli bir lipoprotein olup, miyokardiyal enfarktüsli hastalarda belirgin bir şekilde artmaktadır (11). Lp (a)'nın prematür KAH gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir.

Apo A İçeren Lipoproteinler

Aterojenik Apo B lipoproteinlerine zıt olarak Apo A içeren lipoproteinler veya HDL'nin; anti-aterojenik potansiyel sahibi olduğu bildirilmiştir (8,13,14). HDL partiküllerinin orijini fosfolipid-apoprotein komplekslerinin birleşmesinin sonucudur. Küçük ve kolesterolden fakir HDL subgrupları HDL3'ü oluşturur. HDL3 partikülleri hücre membranı serbest kolesterolünün ilk akseptörü olarak anahtar rol oynarlar. Bu basamağı LCAT etkisiyle oluşan ve serbest kolesterolün, partikülün çekirdeğine taşınmasını sağlayan, serbest kolesterolün kolesterol esterlerine çevrilmesi izler. Kolesterol ester oluşumu HDL3'ün kapasitesini artırır. Çünkü sferik partiküller yüzeyle göre çekirdek kısmında daha çok kolesterol molekülü depolayabilir. HDL3 kolesterol esterini biriktirdikçe büyür ve Apo C-II ve C-III gibi diğer apoproteinleri yüzeyinde barındırır. HDL3'ün kolesterol ve apoproteinlerle zenginleşmesi HDL2 formasyonu ile sonuçlanır. HDL2, HDL3'e oranla daha fazla kolesterol taşıyabilir ve böylece bunlar kolesterolün perifer dokulardan karaciğere taşınmasında çift kat etkili bir taşıyıcı olarak görülebilir.

Apo A-I Lipoproteinleri Metabolizmasının Aterogenez ile İlişkisi

Hem HDL partiküllerindeki kolesterol (özellikle kolesterol esterleri) moleküllerinin hem de HDL partiküllerinin miktarı HDL kolesterolünün plazma konsantrasyonunu belirler. Düşük HDL seviyeli nadir vakalarda bu kişilerin HDL'nin yapısal komponentlerini (özellikle Apo A-I) az yapabildiği veya reverse kolesterol transportunun başlangıç basamağında (hücrelerden HDL3'e serbest kolesterol akışı) bir defekt vardır. VLDL ve IDL (veya şilomikronlar ve artıklarının) artmış plazma düzeyleri; hem HDL kolesterol ester transferini stimüle etmeye, hem de kolesterol esterlerinin damar duvarına taşınımına hizmet eder. Bu ikincisi ya direkt bu lipoproteinler ile veya onların LDL'ye dönüşümüyle olur. Böylece Apo B lipoproteinlerinin miktarı plazmada yükseldiğinde reverse kolesterol transportunun sonraki basamakları değişebilir ve sonra HDL kaynaklı kolesterol esterleri damar duvarı da dahil olmak üzere periferik dokulara geri transport edilebilir ve ateroskleroz ile yaygınca gözlenen klinik ilgiyi açıklayabilir.

HDL kolesterol esterleri ile trigliserid değişimindeki artışın, böbrekler tarafından Apo A-I'in plazmadan temizlenmesini artıracakı bildirilmiştir. Apo A-I'in plazmadan hızlı uzaklaştırılması, sirkülasyonda HDL partiküllerinin azalmasına yol açar ve sonra reverse kolesterol transportu riske girer. Sonuç olarak; dikkatlerin HDL'nin vücutta kolesterolün reverse transportu için bir araç olduğuna odaklanılmasına rağmen, bu lipoproteinlerin antiaterojenik tabiatının başka potansiyel mekanizmaları da vardır:

1-Aterosklerotik lezyonlardaki köpük hücrelerden kolesterolü direkt olarak çıkarabilir.

2-LDL'i oksidatif modifikasyonlardan koruyabilir.

3-Eikosanoitlerin metabolizmasında rol alır.

Bu ilave mekanizmaların HDL'nin reverse kolesterol transportundaki muhtemel rolüne eklenmesiyle, HDL'nin epidemiyolojik çalışmalar ve klinik çalışmalarla gösterilen güçlü antiaterojenik potansiyeli açıklanabilir.

Kaynaklar

1-Ginsberg HN. Lipoprotein metabolism and its relationship to atherosclerosis. *Medical Clinics of North America* 1994; 78 (1): 1-20.

2-Rifai N. Lipoproteins and apoproteins. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 694-701.

3-Stanley SL. The relative usefulness of automated apolipoprotein A-I and high-density lipoprotein cholesterol assays as markers for coronary artery disease: *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 104-8.

4-Hamsten A. Relationship of angiographically defined coronary artery disease to serum lipoproteins and apolipoproteins in young survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1986; 73 (6): 1097-110.

5-Wile DB. Apolipoprotein A-I gene polymorphisms: frequency in patients with coronary artery disease and healthy controls and association with serum apo A-I and HDL cholesterol concentration. *Atherosclerosis* 1989; 78: 9-18.

6-Davignon J. Apolipoprotein E polymorphism and Atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 1-21.

7-Hamsten A. Serum lipoproteins and apolipoproteins in young male survivors of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1986; 59: 223-35.

8-Puchois P. Apolipoprotein A-I containing lipoproteins in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1987; 68: 35-40.

9-Bruce AK. Apoproteins and coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 313-20.

10-Rifai N. Review of serum lipids and apolipoproteins in risk assessment of coronary heart disease. *Ann Clin Lab Sci* 1988; 18 (6): 429-39.

11-Durrington PN. Apolipoproteins (a), AI, and B and parental history in men with early onset ischaemic heart disease. *The Lancet* 1988; 14 (may): 1070-2.

12-Lglesian A. Cholesteryl ester transfer activity in lipoprotein lipase deficiency and other primary hypertriglyceridemias. *Clin Chim Acta* 1993; 221: 73-89.

13-Heather MW. Alterations in the concentration of an apoprotein E-containing subfraction of plasma high density lipoprotein in coronary heart disease. *Clin Chim Acta* 1993; 220: 175-87.

- 14-Naito Herbert K. *The association of serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins with coronary artery disease assessed by coronary arteriography. Ann New York Academy Sci 1986; 230-8.*
- 15-Austin MA, Breslow JL. *Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA 1988; 260: 1917.*
- 16-Bihari-Varga M. *Lp (a) and the risk of coronary heart disease. Eur J Epidemiol 1992; May; 8 Suppl (1): 33-5.*
- 17-Davidoff P. *Cholesterol and triglycerides in atherosclerosis; epidemic and physiopathologic considerations. Rev Med Chi 1991; 119 (9): 1050-8.*
- 18-Kwiterovich PO. *Dyslipoproteinemia and other risk factors for atherosclerosis in children and adolescents. Atherosclerosis 1994; 108 Suppl: 855-71.*
- 19-Vollmer E. *Distribution patterns of apolipoproteins A-1, A-2, and B in the wall of atherosclerotic vessels. Virchow's Archiv-A, Pathological Anatomy & Histopathology 1991; 419 (2): 79-88.*
- 20-She MP. *HDL and apolipoprotein A-1. Their affects on retardation of lipid deposition in aortic intima. Chi Med J 1992 May; 105 (5): 369-73.*
- 21-Fruchart JC. *Heterogeneity of high density lipoprotein particles. circulation 1993; 87 (suppl III): 22-7.*
- 22-Napoli C, Ambrosio G, Aalumbo G, et al. *The peroxidation of human glycosylated low-density lipoproteins is mediated by the superoxide radical: the protective effects of superoxide dismutase. Cardiologia 1994 May; 39 (5): 345-52.*
- 23-Patharasarathy S, Kloo JC, Miller E, et al. *Low density lipoprotein rich in oleik acid is protected against oxidative modification: Implications for dietary prevention in atherosclerosis. Proc Natl Acad Sci 1990; USA 87, 3894-8.*

Yazışma Adresi:
Yrd.Doç.Dr. Namık Delibaş
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı

32040/ISPARTA