

# CHOLESTEROL

# News

**Direttore:** G. Crepaldi

**Direttore responsabile:** Andrea Salvati **Redazione:** S. Martini, C. Gabelli

**Segreteria di Redazione:** A. Scavo, R. Moro **Grafica:** D. Ferroni

**Ufficio pubblicità:** P. Arcangioli, L. Malagutti, G. Crespi

ANNO IV - N. 1 - Trimestrale di informazione medico-scientifica - Gennaio/Marzo 1992 - ISSN 1120-0030

## IN QUESTO NUMERO:

Il ruolo del fegato  
nel metabolismo  
lipoproteico

A.K. Walli, D. Seidel

## Il ruolo del fegato nel metabolismo lipoproteico

A.K. WALLI, D. SEIDEL

I lipidi agiscono sia come fonte di energia, sia come componenti strutturali delle membrane cellulari.

Non sorprende quindi che la loro omeostasi sia mantenuta da diverse vie metaboliche collegate tra loro.

I lipidi, poiché non sono idrosolubili, sono trasportati come complessi lipido-proteici o lipoproteine. Il fegato gioca un ruolo centrale nella regolazione di sintesi, degradazione e deposito dei lipidi e delle lipoproteine.

È ben stabilita l'associazione tra lipidi plasmatici e malattie cardiovascolari. Le alterazioni del profilo del metabolismo lipoproteico presenti nelle epatopatie, e in particolare nella colestasi, pur essendo state descritte da molto tempo non sono ancora comprese completamente (1).

### Le lipoproteine plasmatiche

Le lipoproteine plasmatiche sono complessi macromolecolari idrosolubili

*Istituto di Chimica Clinica,  
Poliklinico Grosshadern  
Monaco, Germania*

eterogenei per dimensioni e composizione con pesi molecolari che arrivano fino a parecchi milioni di daltons e dimensioni comprese tra 7 e 1000 nm.

Esse contengono lipidi e proteine specifiche, chiamate apolipoproteine. Tutte le lipoproteine hanno una comune organizzazione strutturale caratterizzata da un nucleo idrofobico composto di esteri del colesterolo e trigliceridi, circondato da un guscio relativamente idrofilico composto di apolipoproteine, fosfolipidi e colesterolo non esterificato. La classificazione più comunemente adottata delle lipoproteine plasmatiche è basata sul loro comportamento all'ultracentrifugazione in soluzioni saline ad alta concentrazione. Secondo le loro caratteristiche di flottazione, le lipoproteine possono essere classificate come chilomicroni, lipoproteine a bassissima densità (VLDL), lipoproteine a bassa densità (LDL) e lipoproteine ad alta densità (HDL).

Tutte le principali frazioni lipoproteiche mostrano vari gradi di eterogeneità e differenze in dimensioni e composizione lipido-proteica.

Autorizzazione Tribunale di Roma n. 20/89 del 20/1/89  
Direzione, Redazione, Amministrazione:  
**CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI s.r.l.**  
Via L. Spallanzani, 11 - 00161 Roma  
Tel. (06) 8412673 r.a. - Telex 622099  
CIC I - Telefax (06) 8443365  
**Ufficio di Milano:** Corso di Porta Romana, 121/A - 20122 Milano  
Tel. (02) 55187057 - 55187157  
Telefax (02) 55187061  
Stampa: Litograf s.r.l.  
Zona Ind. Ponte Fio - Todi (PG)  
Finito di stampare il 30/4/1992.

È vietata la riproduzione parziale o totale di quanto pubblicato con qualsiasi mezzo senza autorizzazione scritta dell'Editore  
Prezzo a copia L. 500 - L'IVA, condensata nel prezzo di vendita, è assolta dall'Editore ai sensi dell'art. 74, primo comma, lettera c), D.P.R. 633/72 e D.M. 29/12/89  
Il periodico viene inviato anche in omaggio ad un indirizzario di specialisti predisposto dall'Editore



Le lipoproteine possono anche essere separate con metodi elettroforetici. Secondo la loro migrazione elettroforetica, sono classificate come pre-beta-(VLDL), beta-(LDL) e alfa-lipoproteine (HDL); i chilomicroni non migrano e rimangono all'origine della corsa elettroforetica.

Il sistema lipoproteico è una cascata dinamica in cui una classe di lipoproteine ne produce un'altra durante il suo metabolismo. Il metabolismo delle apolipoproteine è anch'esso un processo dinamico. Le apoproteine sono sintetizzate dal fegato e dall'intestino e secrete in associazione a chilomicroni ed HDL.

Apo B esiste in due forme, una più piccola (B-48) è sintetizzata nell'intestino e trasportata dai chilomicroni, mentre l'altra a maggior peso molecolare (B-100) è sintetizzata dal fegato e secreta come VLDL. Apo B è necessaria per la secrezione delle lipoproteine dalle cellule e rimane associata alle lipoproteine durante il metabolismo. Le apoproteine C sono peptidi più piccoli sintetizzati dal fegato che vengono trasferiti tra le classi di lipoproteine controllandone il metabolismo e probabilmente anche l'internalizzazione nelle cellule.

L'apoproteina E è sintetizzata dal fegato e in minor misura da altri tessuti; è secreta nelle VLDL e HDL e, trasferendosi alle lipoproteine ricche in trigliceridi, ne facilita l'internalizzazione cellulare (2, 3, 4).

Il ruolo del fegato nella sintesi delle apolipoproteine e dei lipidi, nel loro assemblaggio nell'apparato di Golgi e nella secrezione delle lipoproteine, è ben stabilito.

La velocità di sintesi, secrezione e degradazione di queste particelle è importante nel mantenere i loro livelli circolanti. Qualsiasi alterazione nella loro sintesi o degradazione comporta variazioni della concentrazione plasmatica delle lipoproteine.

## Recettori lipoproteici epatici

Le ricerche di questi anni hanno chiarito il ruolo dei recettori lipoproteici epatici nella rimozione delle lipoproteine dal circolo e nella omeostasi del colesterolo plasmatico.

I recettori legano il colesterolo e trasportano le lipoproteine all'interno delle cellule con meccanismi di endocitosi mediata dai recettori stessi.

Il recettore delle lipoproteine a bassa densità (LDL), che fu per primo scoperto e descritto nei fibroblasti in coltura, è stato ora dimostrato essere presente nei tessuti epatici ed extraepatici sia nell'uomo che in altre specie.

Il sistema del recettore LDL può essere considerato il principale meccanismo di trasporto per il colesterolo endogeno (5, 6).

Il colesterolo della dieta, d'altra parte, è trasportato dall'intestino al fegato tramite i "remnants" dei chilomicroni

che entrano negli epatociti attraverso un recettore diverso.

Il recettore dei chilomicroni è perciò responsabile del trasporto di colesterolo esogeno (7).

Il colesterolo esogeno alimentare diventa perciò disponibile per il fegato tramite i "remnants" dei chilomicroni che sono derivati dai chilomicroni intestinali attraverso l'azione della lipasi lipoproteica.

I remnants sono poi trasportati al fegato dove probabilmente vengono ulteriormente metabolizzati dalla lipasi epatica e infine legati e internalizzati da un recettore dei remnants che riconosce l'apo E.

Se il recettore dei remnants dei chilomicroni sia un recettore a sé stante o si identifichi con il recettore LDL (8), o con la *LDL receptor related protein* (LRP) descritta recentemente (9) o con altro recettore quale il recettore dell'alfa2 macroglobulina (10) o della asialoglicoproteina (11), è ancora da dimostrare.

Il trasporto del colesterolo endogeno inizia quando il fegato secreta il colesterolo nel plasma assieme ai trigliceridi sotto forma di lipoproteine a bassissima densità (VLDL).

Dopo che i trigliceridi delle VLDL vengono idrolizzati dalla lipasi lipoproteica, si formano le lipoproteine a densità intermedia (IDL). Queste lipoproteine hanno alta affinità per il recettore LDL.

Alcune delle particelle IDL vengono rapidamente eliminate dal plasma attraverso questa via, mentre altre particelle IDL sono trasformate in LDL.

Le LDL vengono catabolizzate lentamente dal plasma legandosi ai recettori LDL nel fegato e nei tessuti extraepatici. Più del 50% del totale dei recettori LDL espressi nel coniglio, nel ratto e nel criceto sono nel fegato.

I recettori epatici riconoscono sia apo B-100 sia apo E e sono perciò chiamati recettori apo B, E.

I recettori epatici LDL sono espressi anche nell'uomo e giocano un importante ruolo nella regolazione della concentrazione di lipoproteine nel plasma.

L'ipercolesterolemia familiare è dovuta ad un deficit congenito dell'attività del recettore LDL.

I pazienti eterozigoti per questa malattia presentano un'alterazione di uno dei due alleli per questo gene, mentre i pazienti omozigoti hanno entrambi gli alleli alterati.

Studi che hanno utilizzato membrane epatiche isolate da pazienti sia eterozigoti che omozigoti per FH hanno mostrato che il deficit di recettori LDL, dimostrato nei fibroblasti in coltura di questi pazienti, è presente anche nei recettori epatici LDL (12). La conferma inequivocabile del ruolo centrale dei recettori epatici LDL nell'omeostasi del colesterolo (13) viene dall'osservazione che la correzione dei livelli di colesterolo nel plasma nei pazienti omozigoti per FH dopo trapianto di fegato è dovuta ad aumentato catabolismo lipoproteico.



## Vie indipendenti per l'internalizzazione delle LDL e dei remnants dei chilomicroni

I recettori epatici LDL sono soppressi quando il contenuto di colesterolo nel fegato aumenta o le richieste di colesterolo diminuiscono.

Per esempio, questo recettore viene rapidamente soppresso da alimentazione ricca in colesterolo, infusione di lipoproteine della linfa o acidi biliari (14).

Al contrario, può essere stimolato quando la sintesi epatica del colesterolo è inibita da farmaci che inibiscono l'HMG CoA reduttasi (compactina, lovastatina, simvastatina e pravastatina) (15), quando sono somministrate le resine (colestiramina) (16) o quando viene eseguito l'intervento di bypass ileale parziale (17).

I recettori LDL sono stimolati dalla tiroxina (18) e dagli estrogeni (19). I recettori LDL sono invece soppressi nei conigli nutriti con caseina o saccarosio (20). Nei cani i recettori epatici LDL diminuiscono con l'età (21).

Diversamente dal recettore LDL, il recettore dei remnants dei chilomicroni non sembra essere regolato.

Le manipolazioni che interferiscono con l'attività del recettore LDL non influenzano l'internalizzazione epatica dei remnants dei chilomicroni in vivo, né influiscono significativamente sui livelli plasmatici di queste lipoproteine

(14). In pazienti con ipercolesterolemia familiare (21) e in conigli Watanabe con iperlipidemia ereditaria (WHHL), che sono privi di recettori LDL, le IDL e le LDL si accumulano nel plasma, mentre ciò non avviene per i remnants dei chilomicroni.

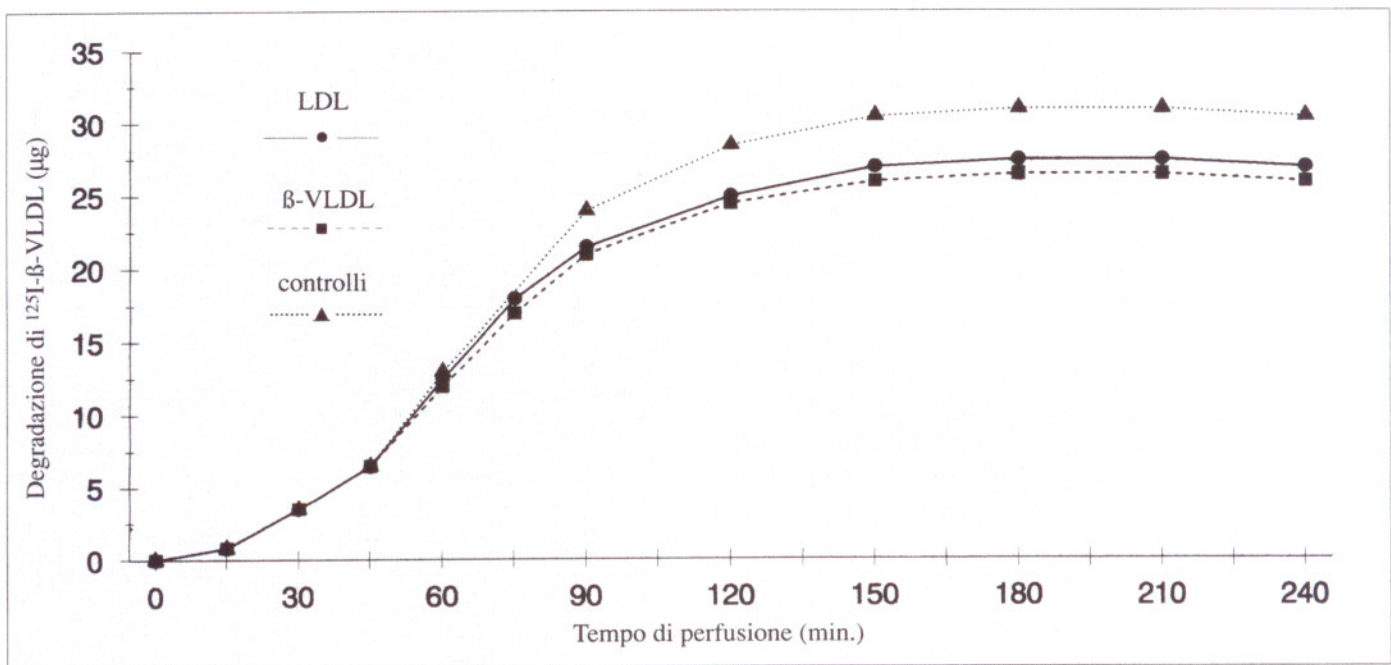
Questo sta ad indicare che la via principale per la rimozione dei remnants dei chilomicroni dal plasma è diversa da quella delle LDL.

I nostri esperimenti con fegati isolati e perfusi convalidano ulteriormente questo concetto.

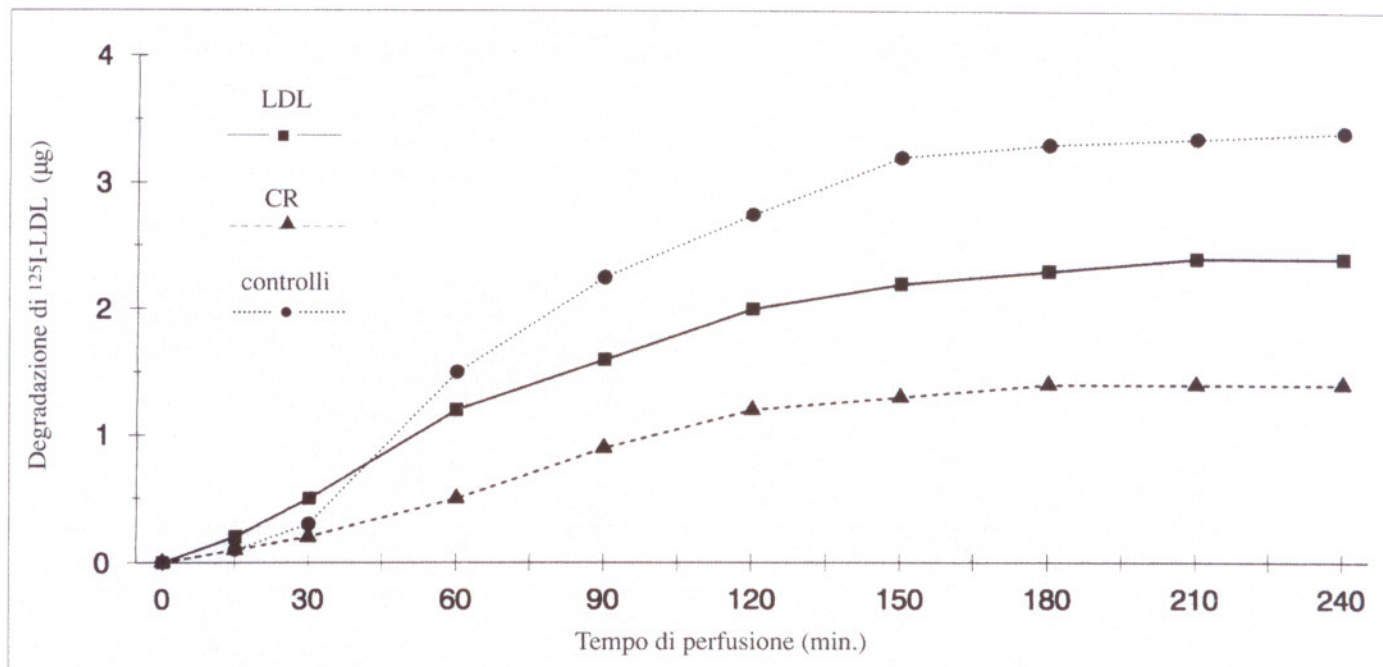
È stata fatta in ratti una iniezione a bolo di varie lipoproteine (LDL, remnant dei chilomicroni o  $\beta$ -VLDL da conigli alimentati con dieta ricca in colesterolo) per aumentare i livelli di colesterolo nel plasma di circa 4 volte, 4 ore prima di isolarne il fegato per studi di perfusione con  $^{125}\text{I}$ -LDL o  $^{125}\text{I}$ - $\beta$ -VLDL.

Entro questo tempo più del 90% dei remnants di chilomicroni o delle  $\beta$ -VLDL e circa il 40% delle LDL è stato trovato nel fegato. Inoltre l'HMG CoA reduttasi veniva efficacemente soppressa.

La somministrazione a bolo di remnants dei chilomicroni,  $\beta$ -VLDL o LDL non aveva effetto significativo sulla degradazione delle  $^{125}\text{I}$ - $\beta$ -VLDL (fig. 1) o sull'internalizzazione dei remnants dei chilomicroni da parte del fegato isolato e perfuso. Comunque, la somministrazione di queste lipoproteine inibiva significativamente



**Fig. 1** - Effetto della somministrazione a bolo di apo B-100 (LDL) e di lipoproteine ricche di apo E ( $\beta$ -VLDL da remnants di chilomicroni di coniglio nutriti con dieta ricca in colesterolo o umani) sulla degradazione di  $^{125}\text{I}$ - $\beta$ -VLDL in fegati perfusi e isolati di ratto. Ai ratti venivano somministrate varie lipoproteine e.v. per aumentare i livelli di colesterolo nel plasma di circa 4 volte. Dopo 4 ore i fegati venivano perfusi con  $^{125}\text{I}$ - $\beta$ -VLDL.



**Fig. 2** - Soppressione della degradazione di  $^{125}\text{I}$ -LDL dopo somministrazione a bolo di apo B-100 e di lipoproteine ricche di apo E in fegato perfuso e isolato di ratto. CR = remnants di chilomicroni.

l'internalizzazione e perciò la degradazione delle  $^{125}\text{I}$ -LDL (fig. 2). Questi risultati sono in disaccordo con i dati riportati su colture primarie di cellule parenchimali di fegato di ratto o su linee di cellule umane HEP G-2. Con queste cellule in coltura è stato descritto che fattori come la densità cellulare e l'insulina stimolano l'internalizzazione dei remnants dei chilomicroni (23) e le LDL competono efficacemente con l'internalizzazione dei remnants dei chilomicroni (24, 25). Questi esperimenti suggeriscono il coinvolgimento del recettore LDL nell'internalizzazione dei remnants dei chilomicroni.

Non è chiaro se i dati ottenuti da epatociti in colture dalle linee cellulari HEP G-2 o studi di binding su membrane epatocitarie isolate riflettano la situazione esistente in vivo o nelle preparazioni in situ come il fegato isolato e perfuso.

### Internalizzazione dei remnants dei chilomicroni e delle LDL nella colestasi

Una delle più singolari manifestazioni della colestasi grave di origine intraepatica o extraepatica è un notevole aumento dei livelli di lipidi nel plasma (colesterolo e fosfolipidi) e la comparsa di una peculiare lipoproteina, la lipoproteina-X.

Questa lipoproteina è caratterizzata da un alto contenuto di fosfolipidi e di colesterolo non esterificato con una piccola quantità di proteine.

Circa il 60% delle proteine è costituito da albumina che si trova nel nucleo della particella, apo C costituisce l'apoproteina di superficie, mentre apo B e apo E sono assenti (26, 27).

Anche se la LP-X è ricca di colesterolo, è sorprendente che questo colesterolo non eserciti un controllo a feed-back sulla sintesi epatica del colesterolo attraverso l'HMG CoA reductasi in corso di colestasi.

I nostri precedenti studi hanno dimostrato che la LP-X come altre macromolecole viene captata e catabolizzata attraverso il sistema reticolo endoteliale principalmente dalla milza e non dal fegato, come avviene per la maggior parte delle lipoproteine normali (28). Normalmente i remnants dei chilomicroni sono rapidamente rimossi dal circolo attraverso il fegato e sono molto efficaci nel sopprimere la sintesi epatica del colesterolo.

Se un'alterata rimozione di chilomicroni fosse un fattore causale della aumentata sintesi del colesterolo in corso di colestasi, allora ci si aspetterebbe che la loro internalizzazione fosse ridotta.

Sorprendentemente la LP-X ha causato una inibizione marcata dell'internalizzazione dei remnants sia nel fegato



perfuso e isolato sia in epatociti isolati anche se è priva di apo B e apo E e mostra una scarsa internalizzazione negli epatociti (28).

Una situazione clinica parallela è l'ipertrigliceridemia con persistenza di apo B-48 che è spesso riscontrata in pazienti colestatici ed è indicativa di accumulo di particelle remnants (29).

Non è stato notato alcun effetto di questo tipo della LP-X sulla degradazione delle LDL da parte di fegati perfusi e isolati o fibroblasti in coltura (30).

Fegati perfusi di ratti colestatici, che avevano LP-X nel loro siero, degradavano  $^{125}\text{I}$ -LDL ad una velocità doppia rispetto a fegati normali, mentre la degradazione di lipoproteine arricchite di apo E ( $\beta$ -VLDL da conigli alimentati di colesterolo o remnants di chilomicroni) era notevolmente diminuita (figg. 3, 4).

Una situazione simile si osserva in pazienti con colestasi, confermando l'importanza di questi studi "in vitro" per spiegare la situazione "in vivo".

Mentre particelle simili ai remnants dei chilomicroni si accumulano nel plasma di questi pazienti, la concentrazione di apolipoproteina B è ridotta a metà di quella che si trova nei soggetti normali, riflettendo una concentrazione ridotta di LDL (30). Questi dati suggeriscono fortemente l'esistenza di due vie indipendenti per la captazione rispettivamente dei

remnants di chilomicroni e delle LDL da parte dei tessuti epatici. Nel loro insieme, queste osservazioni sono di particolare interesse con riferimento sia all'attività del recettore lipoproteico epatico che all'omeostasi del colesterolo.

Sebbene LP-X sia privo di apo B e di apo E, esso appare influenzare la captazione delle lipoproteine contenenti apo E come i remnants dei chilomicroni. Questo effetto diretto sulla rimozione dei remnants dei chilomicroni può pertanto modulare l'attività del recettore epatico per le LDL. Il meccanismo mediante il quale la lipoproteina-X influenza il recettore epatico per apo E è ancora sconosciuto.

### Ritardata rimozione delle lipoproteine postprandiali in pazienti normolipidemici con cardiopatia ischemica

Alcuni pazienti con cardiopatia ischemica grave confermata angiograficamente, ma con livelli di colesterolo LDL nel plasma normali per la loro classe di età, rappresentano una situazione clinica di difficile gestione.

Noi abbiamo studiato un piccolo gruppo di questi pazienti per stabilire se avessero una rimozione dei remnants dei

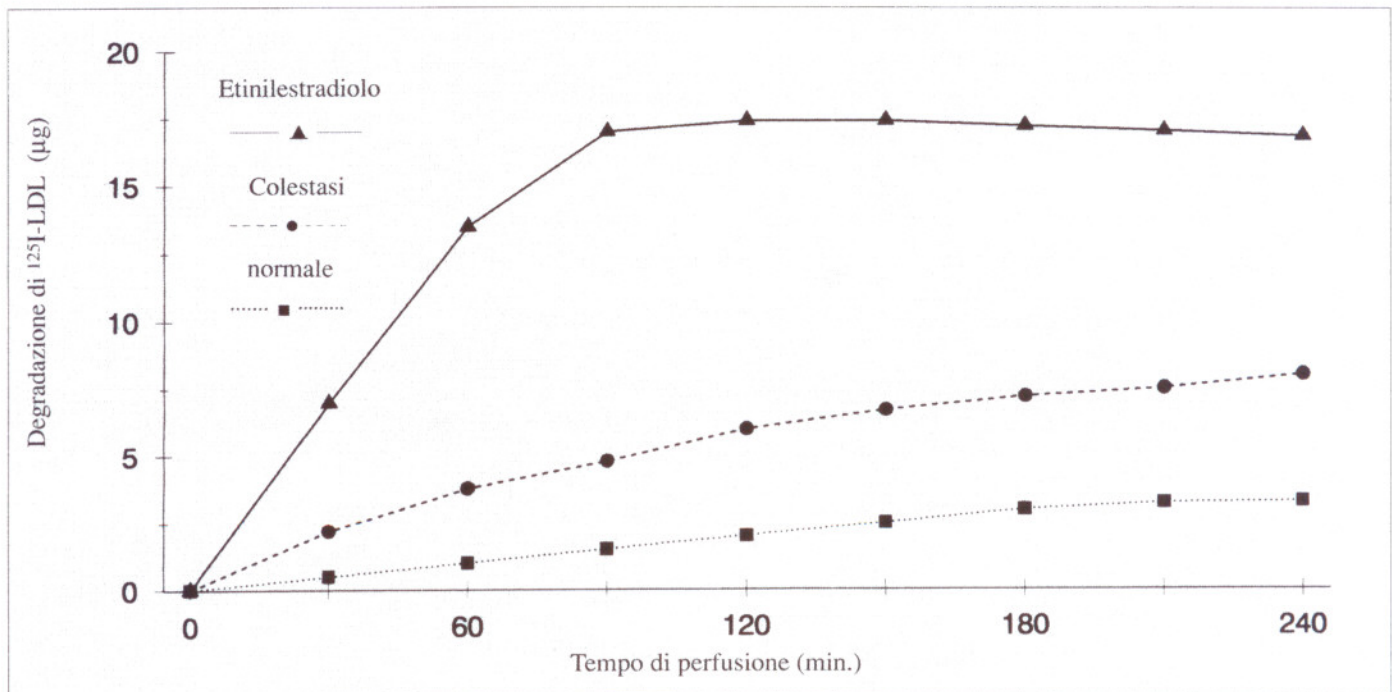


Fig. 3 - Aumentata degradazione delle LDL in fegati perfusi e isolati da ratti colestatici e ratti trattati con etinilestradiolo. I fegati da ratti normali, da ratti con dotto biliare legato (48-72 ore dopo legatura di dotto biliare e con presenza di LP-X nel siero) e ratti iniettati con 17  $\alpha$ etinin estradiolo in dose giornaliera di 5 mg/kg di peso corporeo per cinque giorni, venivano perfusi con  $^{125}\text{I}$ -LDL.

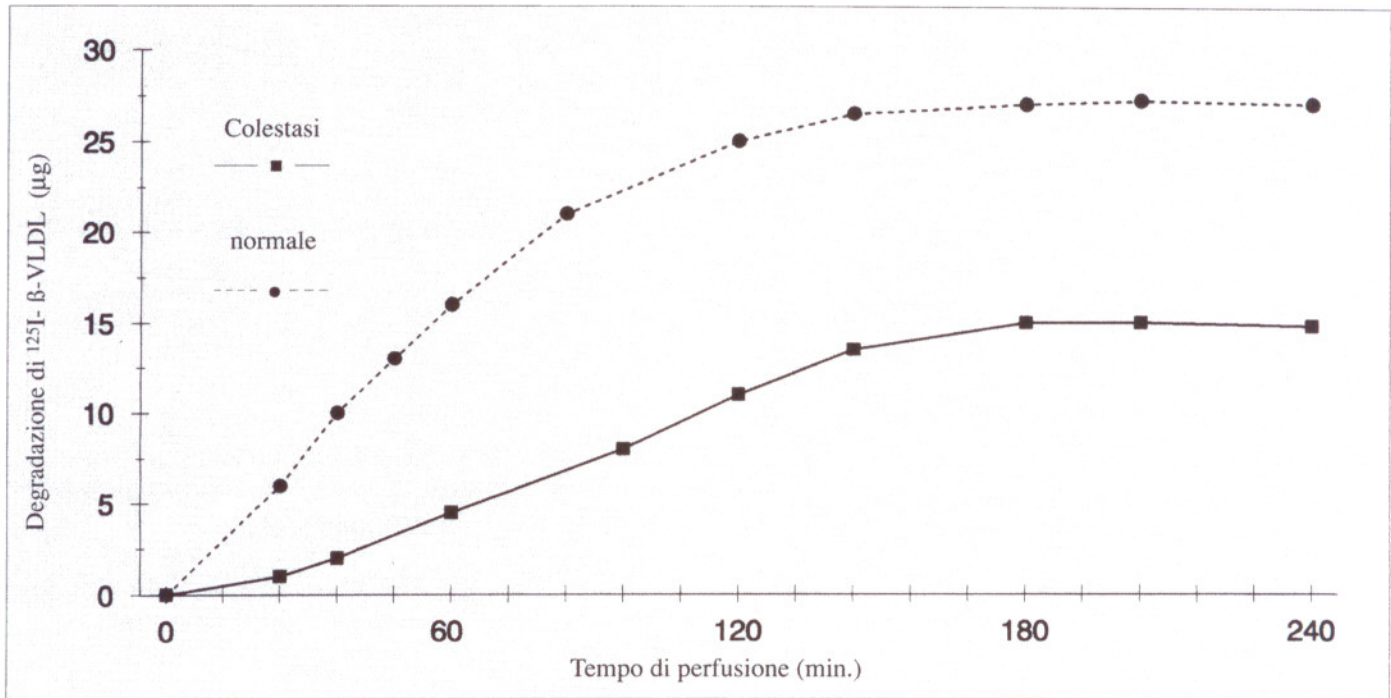


Fig. 4 - Inibizione dovuta a colestasi della degradazione di  $^{125}\text{I}$ - $\beta$ -VLDL in fegati perfusi e isolati di ratto.

chilomicroni deficitaria o ritardata.

È ben noto che pazienti con fenotipo apolipoproteico E2/E2 e iperlipoproteinemia di tipo III rimuovono i remnants dei chilomicroni meno efficacemente dei soggetti normali (31). Perciò, abbiamo scelto pazienti che avevano normale attività lipasica post eparina e normale attività del recettore LDL nei loro fibroblasti in coltura e non erano fenotipi E2/E2. Un test di carico di grasso con vitamina A fu eseguito in questi pazienti.

Questo test è un metodo sensibile e specifico per studiare nell'uomo la cinetica di rimozione di chilomicroni postprandiali dalla circolazione.

Tutti i pazienti studiati mostravano una rimozione ritardata dei remnants dei chilomicroni del plasma. Per determinare se la composizione lipido-proteica dei chilomicroni di questi pazienti influenzava la loro internalizzazione attraverso il fegato, questi chilomicroni sono stati iniettati in ratti e si è visto che venivano catabolizzati con la stessa velocità dei chilomicroni normali.

Inoltre i remnants dei chilomicroni ottenuti dal plasma di questi pazienti non risultavano diversi, per quanto riguarda la captazione da parte di epatociti isolati, dai remnants dei chilomicroni ottenuti da soggetti normali sani (32).

I fattori che influenzano la rimozione epatica dei remnants in pazienti con ritardata rimozione dei remnants senza fenotipo apo E2/E2 necessitano di ulteriori studi.

Comunque, i remnants quando non sono rimossi efficacemente dal fegato rimangono più a lungo in circolo e

possono interagire con le cellule periferiche, portando a deposizione di lipidi ed aterosclerosi.

La rimozione deficitaria di remnants dal plasma porta ad una ridotta disponibilità di colesterolo per il fegato. Questo può stimolare il recettore epatico LDL e ciò può spiegare i livelli bassi di colesterolo totale e LDL nella fase del digiuno in questi pazienti, una situazione simile a quella dei pazienti con iperlipoproteinemia di tipo III.

## Il ruolo centrale del fegato nell'omeostasi del colesterolo

Poiché la rimozione delle LDL è regolata dal flusso di colesterolo dalla circolazione al fegato, l'inibizione della rimozione dei remnants dei chilomicroni dovrebbe ridurre la disponibilità di colesterolo al tessuto epatico.

Ciò dovrebbe a sua volta determinare un aumento dell'attività del recettore LDL. Esperimenti con fegati perfusi e isolati da ratti colestatici hanno confermato questa ipotesi.

È interessante notare che, mentre i fegati di ratti colestatici rimuovevano i remnants dei chilomicroni o la  $\beta$ -VLDL scarsamente in confronto a ratti normali "in vivo", la degradazione delle LDL è aumentata parecchie volte in fegati di topi colestatici. Questo mostra che la soppressione del recettore per apo E provoca una stimolazione del recettore delle LDL.



Il significato di questi dati (da modelli animali) in rapporto alla situazione nell'uomo è indicato dalla drastica riduzione dei livelli di apo B nel plasma in pazienti colestatici. Anche se nessuno studio diretto di turnover sull'uomo è stato eseguito fino ad ora, pensiamo che questa riduzione dell'apo B nel plasma rifletta una riduzione nei livelli delle LDL. In una dieta abituale nelle nostre regioni circa il 90% dei 500 mg di colesterolo assunti in un giorno entrano nel fegato attraverso il recettore dei remnants dei chilomicroni. Il metabolismo del colesterolo LDL è di circa 2-3 g al giorno e più del 50% di questo si verifica nel fegato. Come le oscillazioni della sintesi incidano sul metabolismo epatico del colesterolo non è ancora pienamente compreso. Se le oscillazioni nei livelli di colesterolo indotte dalla dieta e la concentrazione delle LDL che ne consegue siano dovute alla diretta attivazione o soppressione dell'attività del recettore LDL o a sovrapproduzione di LDL dalle VLDL non può avere risposta con certezza fino ad ora. Comunque, in un soggetto normolipemico le concentrazioni delle LDL possono essere mantenute abbastanza costanti a diversi livelli, a condizione che la disponibilità di colesterolo nella dieta sia mantenuta. Nel complesso il fegato si configura come il più importante organo di sintesi e metabolismo lipoproteico. Si devono aspettare i risultati di ulteriori ricerche per capire come i vari processi coinvolti in questa funzione siano controllati e come varie condizioni patologiche interferiscano con i normali eventi metabolici.

## Bibliografia

- 1) Flint A. Jr. (1982), *Am. J. Med. Sci.* 44: 305-365.
- 2) Kane J.P. and Havel R.J. (1989). In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease* (Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly S.W. and Valle D., eds), pp. 1129-1138, McGraw-Hill, New York.
- 3) Cooper A.D. (1985), *Gastroenterology* 88: 192-205.
- 4) Seidel D. (1987), *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 25: 541-551.
- 5) Goldstein J.L. and Brown M.S. (1989). In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease* (Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly S.W. and Valle D., eds), McGraw-Hill, New York.
- 6) Brown M.S. and Goldstein J.L. (1983), *J. Clin. Invest.* 72: 743-747.
- 7) Hui D.Y., Innerarity T.L. and Mahley R.W. (1981), *J. Biol. Chem.* 256: 5646-5655.
- 8) Nagata Y., Chen J. and Cooper A.D. (1988), *J. Biol. Chem.* 263: 15151-15158.
- 9) Kowal R.C., Herz J., Goldstein J.L., Esser V. and Brown M.S. (1989), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 5810-5814.
- 10) Hussain M.M., Maxfield F.R., Más-Oliva J., Tabas I., Ji Z.-S., Innerarity T.L. and Mahley R.L. (1991), *J. Biol. Chem.* 266: 13936-13940.
- 11) Windler E., Greeve J., Levkau B., Kolb-Bachofen V., Daerr W. and Greten H. (1991), *Biochem. J.* 276: 79-87.
- 12) Horg J.M. and Brewer H.B. (1986). In: *Progress in Liver Disease* (Popper H. and Schaffner F., eds), Vol. III. Grune & Stratton, New York, pp. 51-64.
- 13) Bilheimer D.W., Goldstein J.L., Grundy S., Starzl T.E. and Brown M.S. (1984), *N. Engl. J. Med.* 311: 1658-1664.
- 14) Angelin B., Raviolou C.A., Innerarity T.L. and Mahley R.W. (1983), *J. Clin. Invest.* 7: 816-831.
- 15) Grundy S.M. (1988), *N. Engl. J. Med.* 319: 24-33.
- 16) Hui D.Y., Innerarity T.L. and Mahley R.W. (1981), *J. Biol. Chem.* 256: 5646-5655.
- 17) Spengel F.A., Harders-Spengel K., Duffield R., Wood C., Myant N.B. and Thompson G.R. (1982), *Res. Exp. Med.* 180: 263-270.
- 18) Thompson G.R., Souter A.K., Spengel F.A., Jadhav A., Gavigan S.P.J. and Myant N.B. (1981), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78: 2591-2595.
- 19) Windler E.E.T., Kovanen P.T., Chao Y.-S., Brown M.S., Havel R.J. and Goldstein J.L. (1980), *J. Biol. Chem.* 255: 10464-10471.
- 20) Chao Y.-S., T-Yamin T. and Alberts A.W. (1982), *J. Biol. Chem.* 257: 3623-3627.
- 21) Mahley R.W., Hui D.Y., Innerarity T.L. and Weisgraber K.H. (1981), *J. Clin. Invest.* 68: 1197-1206.
- 22) Kita T., Brown M.S., Bilheimer D.W. and Goldstein J.L. (1982), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79: 5693-5697.
- 23) Jensen E., Florén C.-K. and Nilsson A. (1987), *Biochim. Biophys. Acta* 917: 74-80.
- 24) Windler E.E.T., Greeve J., Daerr W. and Greten H. (1988), *Biochem. J.* 255: 553-561.
- 25) Wade D.P., Knight B.L. and Souter A.K. (1986), *Eur. J. Biochem.* 159: 333-340.
- 26) Seidel D., Alaupovic P. and Furman R.H. (1969), *J. Clin. Invest.* 48: 1211-1223.
- 27) Seidel D., Alaupovic P. and Furman R.H. (1970), *J. Clin. Invest.* 49: 2397-2407.
- 28) Walli A.K. and Seidel D. (1984), *J. Clin. Invest.* 74: 867-879.
- 29) Walli A.K., Armstrong N.W. and Seidel D. (1991), unpublished data (in preparation).
- 30) Walli A.K. and Seidel D. (1986). In: *Receptor-Mediated Uptake in Liver* (Greten H., Windler E. and Beisiegel U., eds), pp. 100-107, Springer Verlag, Heidelberg.
- 31) Groot P.H.E., Van Stiphout W.A.H.J., Krauss X.H., Jansen H., Van Tol A., Van-Ramshorst E., Chin-On S., Hofman A., Cresswall S.R. and Havekes L. (1991), *Arteriosclerosis and Thrombosis* 11: 653-662.
- 32) Wieland E., Walli A.K., Niedmann P.D., Lohstöter C., Krämer A. and Seidel D. (1990), *Klin. Wochenschr.* 68 (Suppl. XXII): 63-67.