

Tocopherol 투여가 사람의 HDL Subfractions 와 Lipoprotein Pattern 에 미치는 영향

경희대학교 문리과대학 식품영양학과

김 현 경 · 박 현 서

Effect of Tocopherol Supplementation on Serum HDL Subfractions and Lipoprotein Pattern in College Women

Kim, Hyun Kyung and Park, Hyun Suh

Dept. of Foods & Nutrition, College of Liberal Arts & Science, Kyung Hee University

= ABSTRACT =

Twenty three healthy women on self-selected diet were given 800IU of tocopherol daily for 4 weeks. The levels of tocopherol in plasma and red blood cells(RBC) and total cholesterol, TG, HDL-chol, HDL subfractions and lipoprotein pattern in serum were determined pre- and postregimen at 2 and 4 weeks.

No significant change was noted in VLDL, LDL, HDL fraction and LDL/HDL ratio separated by electrophoresis, even though HDL fraction was decreased at 2 wk but slightly increased at 4 wk. There were also no significant changes in the relative amount of HDL-chol and VLDL-chol when cholesterol content of each lipoprotein fraction was assayed. A transient increase in LDL-chol was observed at 2 wk but returned to the pretreatment level.

Plasma and RBC tocopherol levels were significantly ($p < 0.05$) increased and decreased respectively, at both 2 and 4 wk, and LDL-chol was positively correlated to plasma tocopherol level ($p < 0.05$) but not to RBC tocopherol. However HDL-chol fractionated by heparin-Mn was increased at 2 and 4 wk by a significant increase in HDL₂-chol but no change in HDL₃-chol, which resulted in a significant reduction of HDL₃/HDL ratio and increase of HDL₂/HDL and HDL₂/HDL₃ ratios. HDL-chol was negatively correlated to the levels of LDL-chol ($p < 0.05$), VLDL-chol ($p < 0.01$), and T-chol/HDL ratio ($p < 0.01$). Serum TG was significantly decreased ($p < 0.05$) but total cholesterol was decreased only at 4 weeks.

서 론

최근엔 동맥경화성 질환의 발생과 진전이 lipoprotein의 조성과의 어떠한 관계가 있는나 하는 것이 많은 관심하에 연구되고 있다. LDL은 동맥에 cholesterol을 축적시키는 반면에 HDL은 동맥에서 혈중으로 cholesterol을 운반하는데 관여한다는 보고가 있으며¹⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾ 또한 plasma HDL농도는 Coronary Heart Disease (CHD)가 있는 환자에서는 현저히 낮았으며 LDL은 높았다. 이외에도 CHD 발병율과 HDL-cholesterol양과는 서로 역관계가 있다는 보고가 많다²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾²⁴⁾. 따라서 LDL을 감소시키고 HDL을 증가시키려는 식이요법 및 방법의 개발에 관한 연구가 많이 이루어지고 있다.

Hermann 등⁶⁾의 연구에 의하면 tocopherol 600 I.U.를 30일간 투여한 결과 정상인의 경우는 HDL-cholesterol이 초기수치의 168%의 증가를 보인 반면 심장질환환자로서 초기 HDL-cholesterol수준이 낮은 경우는 375%의 증가를 보였다²³⁾. 그러나 이와는 달리 tocopherol이 HDL-cholesterol에 별다른 영향을 미치지 못했다는 보고도 있다⁷⁾²²⁾²⁵⁾. 최근 연구에 의하면⁸⁾²¹⁾ 어린쥐, 성인쥐 두군으로 나누어 tocopherol을 투여한 결과 나이에 관계없이 LDL-cholesterol 양은 감소되었고 HDL-cholesterol 양에는 변화가 없었다. 그러나 어린쥐에서 HDL₃ subfraction은 감소되었고 HDL₂ subfraction은 증가되었으나 성인쥐에서는 이와 같은 변화가 없었다.

위와 같이 tocopherol 첨가에 의한 혈액의 지방조성에 미치는 영향은 아직도 일관성있는 보고가 없으며 특히 사람에서 그 중간의 기전이 확실히 규명되지 않았다. 따라서 본 실험에서는 건강하고 젊은여자에게 tocopherol을 투여하여 plasma와 red blood cell 내의 각 tocopherol 함량과 HDL subfractions 및 lipoprotein pattern에 미치는 영향을 보고자 시도했다.

실험재료 및 방법

1) 대상자 및 Tocopherol 투여방법 :

나이는 20~25세, 체중은 46~55.5kg인 건강한 여대생 23명에게 매일 tocopherol 800 I.U.를 4주간 투여하였다. 식이섭취는 아무런 제한없이 평소와 똑같이 하였으며 tocopherol 복용동안에 식이섭취의 변화가 있을 경우에 미칠 영향을 배제하기 위해서 4주에 걸쳐 3번 24-hr dietary recall 방법으로 식이섭취를 조사하

여 특히 calorie와 지방섭취량에 변화가 없음을 확인했다.

2) 혈액채취방법 :

혈액은 12 hr - fasting 한 후 채혈하였으며, control sample로서 tocopherol 투여전에 혈액을 채취하고 그 후 2주후, 4주후에도 같은 방법으로 혈액을 받았다. 이때 혈액은 들로 나누어 한 부분은 EDTA를 사용하여서 plasma를 분리하여 plasma와 RBC내의 tocopherol 분석에 사용되었고, 다른 부분은 serum을 분리하여 heparin - MnCl₂ 혼합액을 이용하여 HDL fraction과 subfraction 분리에 사용되었으며, 또한 electrophoresis에 의하여 lipoprotein의 HDL, VLDL, LDL fraction을 분리한 뒤 각 fraction의 cholesterol양과 lipoprotein의 상대적인 양의 측정에 사용되었다.

3) 분석방법 :

HDL - subfraction의 분리는 Simpson 등⁹⁾의 방법대로 4°C를 유지하면서 heparin (25.8g/L)과 manganese chloride (2.1 mole/L)의 혼합액을 사용하여 다른 β-apolipoprotein을 제거한 뒤 HDL fraction의 total cholesterol을 효소시약 (일본 국제 시약주식회사)으로 분석하되 침전에 사용된 시약에 의한 저해를 제거하기 위하여 EDTA를 첨가한뒤⁹⁾ cholesterol을 분석하여 total HDL라고 하였다. 또한 계속해서 HDL subfraction을 분리하기 위하여 HDL fraction을 dextran sulfate (Sigma chemical Co.)로 처리하여 20°C에서 10분간 incubation한 뒤 1500 ×g에서 30분간 (4°C) 원심 분리하여 precipitate인 HDL_P (HDL₃ subfraction)와 supernatant인 HDL_S (HDL₃ subfraction)로 분리하였다⁹⁾. HDL₃의 cholesterol은 위와 같은 방법으로 효소시약에 EDTA를 첨가한 뒤 분석하였고, HDL₂의 값은 total HDL 값에서 HDL₃의 값을 제하여 얻었다. Serum cholesterol양은 발색시약 (한국 시약 주식회사)을 사용하여 total cholesterol을 측정하였고, serum TG양은 Van Handel과 Zilversmit의¹⁰⁾ 방법을 변형시켜 사용하였다. 즉 phospholipid를 제거하기 위해 zeolite 대신 silicic acid를 사용하였다. Plasma tocopherol 양은 Bieri 등¹¹⁾의 방법대로 d-α-tocopherol acetate solution (50 μg/ml in ethanol)을 standard로 하여 High Pressure Liquid Chromatography (HPLC)에 의하여 측정되었고 RBC-tocopherol 양도 Bieri 등¹¹⁾의 방법과 같이 red cell을 isotonic PO₄-buffered NaCl로 세척한 뒤 0.5% pyrogallol로 약 50%의 suspension으로 만들어

hematocrit 을 즉시 측정하여 계산에 사용되었고, 이 suspension 을 plasma 와 함께 처리한 다음 HPLC 를 이용하여 측정하였다. plasma 와 RBC 내의 tocopherol 함량 측정에 이용된 HPLC 의 operating conditions 는 Table 1 과 같다.

또한 lipoprotein 의 HDL, VLDL, LDL fraction 은 cellulose acetate 를 사용하여 electrophoresis 하여 분리한 다음 Oil Red Om (Helena 제품) 으로 염색하여 각 fraction 의 상대적 양을 densitometer 로 측정하였으며, 또 각 lipoprotein fraction 의 cholesterol 을 Helena HDL cholesterol kit 의 효소시약으로 발색시켜 그 상대적인 양을 다시 한번 검토했다.

Tocopherol 투여전과 투여 2 주와 4 주후의 각 parameter 간의 통계적 유의성은 Student t-test 에 의하여 검토 되었으며 correlation coefficient 도 같이 검증 되었다.

결과 및 고찰

Tocopherol :

Plasma tocopherol 양은 tocopherol 투여후에 투여 전보다 유의성있게 ($p < 0.05$) 증가했다. 반면에 RBC tocopherol 양은 유의성있게 오히려 감소했다. 그러나 본 실험에서는 투여전과 후의 RBC volume 당 tocopherol 함량은 plasma 에서 보다 높았다. Barboriak 등¹²⁾ 에 의하면 α -tocopherol 800 I.U. 를 4 주동안 정상외 성인과 HDL-cholesterol 수준이 정상보다 낮은 spinal cord injury 가 있는 환자에게 투여한 결과, plasma tocopherol 양이 정상인 여자와 환자에서 유의성 있게 증가되었다. 이외에도 tocopherol 첨가로 serum tocopherol 이 증가했다는 보고가 많이 있다.⁷⁾¹³⁾¹⁴⁾

Table 1. High pressure liquid chromatography operating conditions

Description	Conditions
Column	μ -porasil
Solvent	1.5% isopropanol in n-hexane
Flow rate	1.0ml/min
Pressure	300 p.s.i.
Detector	UV at 292 nm
Chart speed	1.0cm/min
Injection vol.	90 μ l
Running time	10 min

본 실험에서도 Desai 와 Lee 의¹⁾ 연구 결과에서 처럼 tocopherol 투여에 의하여 증가된 plasma-tocopherol 양은 LDL 과 positive 상관관계를 보여 (Table 5), 이 tocopherol 은 plasma 에서 cholesterol 과 같이 LDL 에 의하여 운반 되어지는 것이 아닌가 사려된다. 그러나 plasma cholesterol 과 다른 lipoprotein 과의 상관관계는 일관성이 없었다. 또한 RBC-tocopherol 양과 혈액의 지방조성과의 관계를 살펴보면 tocopherol 투여전과 후의 결과에 일관성이 없었으며, LDL 과의 관계는 plasma tocopherol 과는 다르게 전혀 관계를 보이지 않았으나, HDL₂ subfraction 과는 negative 상관관계 즉 tocopherol 첨가후 일관성있게 RBC-tocopherol 은 감소함과 동시에 HDL₂ subfraction 은 증가된 경향을 보였다. 그러나 본 실험의 결과로서는 그 기전을 설명하기가 어려웠다.

Triglyceride (TG) :

Plasma TG 양은 tocopherol 투여후에 유의성 있게 감소하였다. 일반적으로 cholesterol 은 LDL 에 의해 운반 되어지며, plasma TG 는 LDL 의 전구체인 VLDL 에 의해 운반되어진다.¹⁵⁾¹⁸⁾ 본 실험에서 tocopherol 투여로 TG 가 감소되었는데 이것은 간접적으로 동맥벽에 cholesterol 을 축적시키는 LDL 과 관계가 있으므로 동맥경화증의 예방효과를 줄 수도 있다고 본다. 그러나 tocopherol 첨가가 plasma TG 에 미치는 영향은 다양하여, Schwartz 와 Rutherford¹⁶⁾ 는 DL- α -tocopherol acetate 600 mg 을 30 일동안 투여한 결과 TG 가 증가되는 경향을 보였다고 했으나, Howard 등⁷⁾ 은 tocopherol 투여후 TG 에 별 변화가 없었다고 보고하였다.

Table 2. Effect of tocopherol supplement on the level of tocopherol of plasma and erythrocyte in college women

Weeks	Tocopherol (μ g/ml)	
	Plasma	RBC
0	5.43 \pm 2.17 (8) ^a	33.97 \pm 18.73 (9) ^a
2	6.43 \pm 1.53 (8)	16.34 \pm 5.29 (8) ^b
4	7.80 \pm 1.42 (8) ^b	19.69 \pm 2.94 (10) ^b

Values are mean \pm SD
() Number of subjects

Superscript a or b : Values with different alphabet within the column were significantly different by t-test at $p < 0.05$.

Table 3. Effect of tocopherol on plasma HDL subfractions and other lipid component in college women

Weeks	T- chol. (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL- chol. (mg/dl)	HDL ₂ - chol. (mg/dl)	HDL ₃ - chol. (mg/dl)
0	138.7±19.0(23)	114.7±21.3(20) ^a	60.6±7.9 (23)	7.9±3.0(23) ^a	52.7±7.6(23)
2	140.1±17.2(23)	99.7±24.3(20) ^b	64.3±6.5(23)	9.7±2.8(23) ^{b*}	54.5±6.8(23)
4	130.5±18.8(23)	102.3±31.5(23)	64.6±6.9(23)	11.5±3.0(23) ^{b***}	53.1±6.8(23)

Weeks	HDL ₂ / HDL	HDL ₃ / HDL	HDL ₂ / HDL ₃	T- chol./ HDL
0	0.13±0.04(23) ^a	0.87±0.05(23) ^a	0.15±0.06(23) ^a	2.31±0.34(23) ^a
2	0.15±0.02(23)	0.85±0.05(23)	0.18±0.05(23)	2.20±0.39(23)
4	0.17±0.07(23) ^{b*}	0.82±0.05(23) ^{b***}	0.22±0.06(23) ^{b*}	2.04±0.34(23) ^{b**}

Values are mean ± SD.

(): Number of subjects.

Superscript* : Significant at P<0.05.

Superscript** : Significant at P<0.01.

Superscript*** : Significant at P<0.001.

Superscript a or b : Values with different alphabet within the column were significantly different by t-test.

T- chol. : Total cholesterol. TG : Triglyceride

HDL- chol. : High Density Lipoprotein cholesterol or abbreviated as HDL.

Table 4. Effect of tocopherol supplement on the relative amount of each lipoprotein in college women.

Weeks	HDL- chol(%)	VLDL- chol(%)	LDL- chol(%)	T- chol/ HDL	LDL / HDL
0	40.4±6.6 (23)	8.26±4.95 (23)	51.3±4.8 (23)	2.55±0.47(23)	1.32±0.35(23)
2	40.0±7.0 (23)	6.73±4.33(23)	53.3±5.0 (23)	2.59±0.53(23)	1.40±0.42(23)
4	40.0±8.0 (23)	8.56±7.38(23)	51.4±5.2 (23)	2.61±0.64(23)	1.35±0.37(23)

Values are mean±SD

(): Number of subjects.

HDL- chol : high density lipoprotein cholesterol or abbreviated as HDL.

VLDL- chol : very low density lipoprotein cholesterol.

LDL- chol : low density lipoprotein cholesterol or abbreviated as LDL.

Total cholesterol :

Tocopherol 투여후 처음 2주 동안에만 약간 증가하였고 4주 후에는 감소하는 경향을 보였다 (Table 3). Barboriak 등¹⁷⁾에 의하면 tocopherol을 투여한 결과 처음 2주 동안에만 약간 증가를 보여 이는 본 실험의 결과와 일치하였다. 이 외에도 tocopherol 첨가가 total cholesterol에 아무런 영향을 미치지 못했다는 보고가 많다⁷⁾¹³⁾¹⁴⁾. 그러나 본 실험에서는 total cholesterol과 lipoprotein cholesterol과의 상관관계를 살펴보면, total cholesterol은 HDL- cholesterol과 negative 상관관계 ($r = -0.3873$, $p < 0.05$)를 보였으며, VLDL- cholesterol과는 positive 상관관계 ($r = 0.4357$, $p < 0.05$)를 보였다. 이와같은 관계는 HDL- cholesterol이 증

가 되었을때 plasma cholesterol을 간으로 재 분포시켜 결국 plasma cholesterol 양이 감소되어 동맥벽에 cholesterol 축적이 낮아질 것이며, 또한 LDL의 전구체이며 TG의 운반체인 VLDL-cholesterol 양이 감소되었을때 더욱 예방효과가 있을것으로 예측된다.¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾

Electrophoretic Lipoprotein Fraction :

Cellulose acetate를 사용하여 lipoprotein fraction을 electrophoresis하여 분리한 다음 각 fraction의 cholesterol을 분석한 결과는 Table 4에 있으며, Oil Red Om으로 염색한 lipoprotein의 결과는 Table 6와 같다. Table 4에서 HDL-cholesterol은 전혀 변화가 없었으며 VLDL-cholesterol은 2주에 감소되었으나 다시 4주에는 증가되어 전체적으로는 큰 변화가 없

Table 5. Correlation coefficients for HDL-cholesterol, plasma-tocopherol & RBC-tocopherol with VLDL- & LDL-cholesterol

	VLDL - chol (%)	LDL - chol (%)	T - chol/ HDL	LDL /HDL
HDL - chol (%)	r = -0.7749**	r = -0.4419*	r = -0.9459**	r = -0.9575**
Plasma - tocopherol	r = -0.1979	r = 0.5323*	r = 0.1297	r = 0.2960
RBC - tocopherol	r = 0.0643	r = 0.0789	r = 0.1767	r = 0.2084

* Significant at p < 0.05.

** Significant at p < 0.01.

HDL - chol : High Density Lipoprotein cholesterol or abbreviated as HDL.

VLDL - chol : Very Low Density Lipoprotein cholesterol

LDL - chol : Low Density Lipoprotein cholesterol or abbreviated as LDL.

Table 6. Effect of tocopherol supplement on the relative quantity of lipoprotein fractions

Weeks	HDL (%)	VLDL (%)	LDL (%)	LDL / HDL
0	37.1 ± 6.4 (23)	13.7 ± 5.4 (23)	49.3 ± 4.0 (23)	1.39 ± 0.41 (23)
2	36.7 ± 6.0 (23)	11.3 ± 5.3 (23)	52.1 ± 3.7 (23)	1.46 ± 0.29 (23)
4	38.4 ± 6.3 (23)	12.1 ± 7.3 (23)	49.5 ± 4.1 (23)	1.33 ± 0.27 (23)

Values are mean ± SD.

() : Number of subjects.

Superscript* : Significantly different from that of 0 wk at P < 0.05.

었다. 또한 LDL-cholesterol은 2주에 증가되었다. 4주에는 다시 투여전과 같았다. T-chol/ HDL과 LDL/HDL의 ratio에서도 약간의 변화를 보였으나 실제로는 투여전과 비슷한 값이었다.

HDL-cholesterol과 VLDL-LDL-cholesterol과의 상관관계는 Table 5에서 보는바와 같이 HDL-cholesterol은 T-chol/ HDL ratio와 유의성 있는 negative 상관관계를 보여 HDL fraction의 증가는 plasma cholesterol 양을 감소시켰다고 사려된다. 또한 VLDL-cholesterol과 LDL/HDL ratio는 tocopherol 투여후에 변화가 없었으나 (Table 4) HDL-cholesterol과의 상관관계에서는 유의성있게 negative 상관관계를 보여 tocopherol 투여후에 HDL-cholesterol이 증가되면 따라서 LDL-cholesterol과 VLDL-cholesterol이 감소되는 것을 예측할 수 있었다.

또한 Table 6의 lipoprotein fraction의 상대적인 양의 비교에서 HDL fraction은 2주에 감소하다가 4주에 약간 증가되었으나 전체적으로는 큰 변화가 없었다. 이와 마찬가지로 VLDL, LDL fraction과 LDL/HDL ratio에도 큰 영향이 없었다. 이와같이 electrophoresis에 의한 두가지 방법의 분석결과는 서로 일치되었다.

HDL Subfraction :

Heparin - Mn 혼합액에 의하여 분리된 HDL-cholesterol 양은 tocopherol 투여후 4주 때에 증가하였으나 유의성은 없었다 (Table 3). HDL subfraction을 살펴보면, HDL₃-chol은 별 변화가 없는 반면에 HDL₂-cholesterol은 유의성있게 (p < 0.01) 증가하였다. 그러나 그 ratio를 보면, HDL₃/HDL은 감소되었고 HDL₂/HDL와 HDL₂/HDL₃는 유의성있게 증가되었다. HDL₃는 free cholesterol을 arterial lesions에 축적될 수 있는 cholesterol ester 형태로 바꿔주는 lecithin cholesterol acyl transferase의 substrate로 이용되기 때문에²⁰⁾ HDL₃ cholesterol이 감소는 되지 않았어도 최소한 증가되지 않았을 뿐만 아니라, 또한 동맥경화성 질환의 예방효과를 가지고 있는 HDL₂-cholesterol은 증가 되었으므로 그만큼 동맥경화성 질환의 예방효과가 있을 것이라고 예측된다.

결 론

Tocopherol은 동맥경화성 질환의 예방과 치료에 대한 효과가 있을지도 모른다고 알려져있다. 따라서 tocopherol의 HDL-cholesterol 상승 효과에 대한 여러

연구가 진행되고 있는데, 지금까지의 연구 결과로는 tocopherol 효과가 이미 HDL-cholesterol 수준이 낮았을 경우에만 상승효과가 있었다고 하는 보고가 있는 반면에 정상인에게도 그 효과는 다양 하였으므로 본 실험에서 정상인의 여대생에게 식이를 제한하지 않고 tocopherol 800 I.U.를 4주간 투여한 후 HDL-fraction 및 subfraction과 lipoprotein pattern에 미치는 영향을 조사해 본 결과는 다음과 같다.

1) Plasma tocopherol 함량은 tocopherol 투여 후 투여전보다 유의성있게 ($p < 0.05$) 증가하였으며 LDL-cholesterol 양과 positive ($p < 0.05$) 하게 같이 증가하였으나 RBC-tocopherol 양은 오히려 유의성있게 감소되었다.

2) Electrophoresis에 의하여 분리된 HDL, LDL, VLDL fraction과 LDL/HDL ratio는 전체적으로 4주동안의 tocopherol 투여에 의하여서는 큰 변화를 관찰하지 못했다.

3) Heparin-manganese를 이용하여 β -lipoprotein을 제거한 뒤 HDL fraction의 cholesterol을 분석한 결과는, tocopherol 투여 후 2주와 4주에 HDL-cholesterol은 증가하였으나 유의성은 없었다. 또한 HDL₂-chol은 별 변화가 없는 반면에 HDL₂-chol은 유의성 있게 ($p < 0.001$) 증가하였으며, HDL₃/HDL ratio는 감소되었고, HDL₂/HDL와 HDL₂/HDL₃ ratio는 유의성있게 증가되었다. 즉 HDL₃-cholesterol이 감소되지는 않았어도 최소한 증가되지 않았을 뿐만 아니라, 또한 동맥경화성 질환의 예방효과를 가지고 있는 HDL₂-cholesterol은 증가 되었으므로 그만큼 동맥경화성 질환의 예방효과가 있을 것이라고 사려된다.

4) Serum TG는 유의성 있게 감소 되었고 total cholesterol은 처음 2주동안은 약간 증가 되었으나 4주후에는 감소되는 경향을 보였다.

그러나 본 실험의 대상이 젊은 여자이기 때문에 더욱 효과적인 결과를 초래한 것인지는 확실하지 않으므로 앞으로 실험대상의 나이에 따라서 더 장기적인 투여와 함께 비교연구가 요망된다.

REFERENCES

- 1) Desai, I.D., & Lee, M.: *Plasma vitamin E and cholesterol relationship in Western Canadian Indians. Am. J. Clin. Nutr.* 27: 334, 1974.
- 2) Hjermann, I., Enger, S.C., Helgeland, A., Holme, I., Leven, P. & Trygg, K.: *The effect of dietary changes in high density lipoprotein cholesterol. The Oslo study. Am. J. Med.* 66: 105-109, 1977.
- 3) Pometta, D., Micheli, H., Raymond, L., Oberhaensli, I. & Suenram, A.: *Decreased HDL-cholesterol in prepubertal and children of CHD patients. Atherosclerosis.* 36: 101-109, 1980.
- 4) Miller, G.J. & Miller, N.E.: *Plasma HDL concentration and development of ischaemic heart disease. Lancet.* 1: 16-19, 1975.
- 5) Gordon, T., Castelli, W.P., Hjorland, M.C., Kannel, W.B. & Dawer, T.R.: *High Density Lipoprotein as a protective factor against Coronary Heart Disease. The Framingham study. Am. J. Med.* 62: 707-714, 1977.
- 6) Hermann, W.J., Wark, K. & Faucett, J.: *The effect of tocopherol on high density lipoprotein cholesterol. Am. J. Clin. Pathol.* 72: 848-852, 1979.
- 7) Howard, D.R., Rundell, C.A. & Batskis: *Vitamin E dose not modify HDL-cholesterol. Am. J. Clin. Pathol.* 77: 86-89, 1982.
- 8) Sundaram, G., London, R. & Manimekalai: *Alpha-Tocopherol and serum lipoproteins. Lipids* 16: 223-227, 1981.
- 9) Simpson, H.S., Ballantyne, F.C., Packard, C.J. Morgan, G. & Shepherd, J.: *High-Density Lipoprotein subfractions as measured by differential polyanionic precipitation and rate zonal ultracentrifugation. Clin. Chem.* 28: 2040-2043, 1982.
- 10) Van Handel, E. & Zilversmit, D.B.: *Mico method for the direct determination of serum triglyceride. J. Lab. Clin. Med.* 50: 152, 1957.
- 11) Bieri, J.C., Tolliver, J. & Cutignam, J.: *Simultaneous determination of Alpha-Tocopherol and retinol in plasma or red cells by High Pressure Liquid Chromatography. Am. J. Clin. Nutr.* 32: 2143-2149, 1979.
- 12) Barboriak, J.J., El-Ghatit, A.Z., Shetty, K.R. & Kalbfleisch, J.H.: *Vitamin E Supplement and plasma high-density lipoprotein cholesterol. Am. J. Clin. Pathol.* 77: 371-372, 1982.
- 13) Hatam, L.J. & Kayden, H.J.: *The failure of al-*

- pha-tocopherol supplementation to alter the distribution of lipoprotein cholesterol in normal and hyperlipoproteinemic persons. Am. J. Clin. Pathol. 76:122-124, 1981.*
- 14) Davies, T., Kelleher, J. & Losowsky, S.: *Interr-
elation of serum Lipoprotein and Tocopherol
levels. Clin. Chim. Acta. 24: 431-436, 1969.*
- 15) Nilsson-Ehle, P.: *Lipolytic enzymes and pla-
sma lipoprotein Metabolism. Ann. Rev. Bio-
chem. 49: 667-693, 1980.*
- 16) Schwartz, P.L. & Rutherford, I.M.: *The effect of
Tocopherol on high density lipoprotein cho-
lesterol. Am. J. Clin. Pathol. 76: 843-845,
1981.*
- 17) Barboriak, J.J., Shetty, K.R., El-Ghatit, A.Z.
& Kalbfleisch, J.H.: *Plasma High-density
lipoprotein cholesterol and Vitamin E supp-
lements. Ann. N.Y. Acad. Sci. 393:174, 1982.*
- 18) Goldstein, J.L.: *Defective lipoprotein receptors
and Atherosclerosis N. Engl. J. Med. 309:288,
1983.*
- 19) Goldstein, J.L. & Brown, M.S.: *The LDL rece-
ptor defect in familial hypercholesterolemia.
Implications for pathogenesis and therapy
Med. Clin. North Am. 66:335-362, 1982*
- 20) Nicoll, A., Miller, N.E. & Lewis, B.: *High Den-
sity Lipoprotein Metabolism. Adv. Lipid. Res.
17:53-105, 1980.*
- 21) Sundaram, G.S., Manimekhalai, S., London, R.S.
& Goldstein, P.: *Effect of Alpha-Tocopherol
on serum Hormone and lipoprotein choleste-
rol levels in young and adult female rats.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 393:190-192, 1982.*
- 22) William, J. & Hermann, W.J. Jr.: *The effect of
Vitamin E on lipoprotein cholesterol distri-
bution. Ann. N.Y. Acad. Sci. 393:467-472,
1982.*
- 23) Chapkin, R.S., Haberstroh, B., Liu, T. & Holub
B.J.: *Effect of Vitamin E supplementation on
serum and HDL-cholesterol in renal patie-
nts on maintenance hemodialysis. Am. J. Clin.
Nutr. 38:253-256, 1983.*
- 24) Stallones, R.A.: *Ischemic Heart Disease and
Lipids in blood and Diet. Ann. Rev. Nutr. 3
:155-185, 1983.*
- 25) Kesaniemi, Y.A. & Grundy, M.D.: *Lack of effect
of tocopherol on plasma lipids and lipopr-
otins in man. Am. J. Clin. Nutr. 36:224-228,
1982.*