

Tagesprofile von Plasmalipiden und Lipoproteinen bei Patienten mit endogener Hypertriglyceridämie (Typ IV-Hyperlipoproteinämie)*

G. Schlierf, P. Oster, D. Seidel, H. Raetzer, B. Schellenberg, C.C. Heuck und R.L. Wicklein

Klinisches Institut für Herzinfarktforschung an der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg

Diurnal Patterns of Plasma Lipids and Lipoproteins in Primary Endogenous Hypertriglyceridemia (Type IV-Hyperlipoproteinemia)

Summary. Acute and chronic effects of three isocaloric diets on plasma lipids and plasma lipoproteins were studied in 10 patients with primary endogenous hypertriglyceridemia (type IV-hyperlipoproteinemia). The diets used contained 20% protein, 50, 37 and 1% fat and 30, 43 and 79% carbohydrates respectively. Cholesterol levels were similar with all diets. Fasting values of plasma triglycerides were lower with the fat-containing diets compared to the high-carbohydrate diet. Diurnal patterns, however, were significantly higher with the former diets in 8 of the 10 patients. Postprandial lipoprotein patterns on fat-containing diets are characterized by chylomicronemia and marked changes of concentration and composition of other lipoprotein classes.

If, analogous to diabetic therapy, control of hypertriglyceridemia is meant to imply low all-day levels rather than low fasting levels, a rather low-fat, high-carbohydrate diet seems to be superior in most patients with endogenous hypertriglyceridemia to diets containing more than 35 calorie per cent of fat.

Key words: Plasma cholesterol – Plasma triglycerides – Plasma-lipoproteins – Dietary effects – Diurnal patterns.

Zusammenfassung. Bei 10 Patienten mit primärer endogener Hypertriglyceridämie (Typ IV-Hyperlipoproteinämie) wurden akute (Tagesprofile) und chronische Wirkungen von 2 fetthaltigen (50 und 37 kcal%) und einer fettfreien, kohlenhydratreichen, isokalorischen Diät auf Plasmalipide und Lipoproteine untersucht. Die zwei fetthaltigen Kostformen mit identischem P/S

Quotient und die fettfreie Kostform führten zu ähnlichen Cholesterinspiegeln. Bei den Plasmatriglyceriden lagen die Nüchternwerte nach den fetthaltigen Kostformen zwar niedriger als nach der kohlenhydratreichen Diätperiode. Tagesprofile zeigten jedoch bei 8 der 10 Patienten eine „schlechtere“ Einstellung. Postprandial kommt es nach fetthaltigen Kostformen neben einer Chylomikronämie auch zu ausgeprägten Veränderungen von Konzentration und Zusammensetzung anderer Lipoproteinklassen.

Wenn in Analogie zur Diabetestherapie als Einstellungskriterium der Hypertriglyceridämie Lipidtagessprofile herangezogen werden, scheint bei der Mehrzahl von Patienten mit endogenen Hypertriglyceridämien eine relativ kohlenhydratreiche, fettarme Diät fettreicheren Kostformen überlegen zu sein.

Schlüsselwörter: Plasmacholesterin – Plasmatriglyceride – Plasmalipoproteine, akute und chronische Diätwirkungen – Diurnale Veränderungen.

Die Bedeutung der Hyperlipidämie als wichtiger Risikofaktor der Arteriosklerose ist durch eine große Zahl von epidemiologischen, klinischen und tierexperimentellen Beobachtungen belegt (Schettler und Boyd, 1969). Dies gilt sowohl für die Hypercholesterinämie bzw. Typ II-Hyperlipoproteinämie (Heyden, 1974) als auch für die endogenen Hypertriglyceridämien (Typ IIb- und IV-Hyperlipoproteinämien) (Carlson und Boettiger, 1972; Goldstein et al., 1973; Salel et al., 1974).

Zur Diättherapie der Hypercholesterinämie wurden fettreduzierte und/oder fettmodifizierte Kostformen empfohlen und auch in Langzeituntersuchungen getestet (Diet-Heart Feasibility Study 1968). Für die Diättherapie der endogenen Hypertriglyceridämie stehen derartige Langzeituntersuchungen noch aus. Die

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft, SFB 90

meisten Therapieempfehlungen (Fredrickson et al., 1973; Ahrens, 1973; Gries et al., 1969; Hulley et al., 1972) stellen hier die Kohlenhydratrestriction in den Vordergrund und empfehlen zur Dauertherapie derartiger Patienten kalorienkontrollierte Kostformen, deren Fettgehalt bei 40% der Kalorien oder höher liegt.

Nun sind Plasmatriglyzeridspiegel bei Patienten mit endogener Hypertriglyzeridämie zwar durch die Relation von Kohlenhydraten und Fett im Sinne einer „Kohlenhydratinduktion“ beeinflussbar (Ahrens et al., 1961), unterliegen jedoch im Gegensatz zu den Plasmacholesterinspiegeln auch akuten Veränderungen durch Nahrungsfaktoren, in ausgeprägter Weise in Form der alimentären Lipämie (Lit. bei Schettler, 1961).

Es ist Ziel der vorliegenden Arbeit, chronische und akute Wirkungen isokalorischer Kostformen verschiedenen Fettgehalts bei Patienten mit endogener Hypertriglyzeridämie bezüglich der Wirkungen auf Lipid- und Lipoproteinkonzentrationen im Serum zu untersuchen und zu diskutieren. Die vorzulegenden Befunde deuten darauf hin, daß bei der Mehrzahl von Patienten mit Hypertriglyzeridämien fettreiche Kostformen durch eine ausgeprägte alimentäre Lipämie und Lipoproteinveränderungen charakterisiert sind, die ihre Verwendung als Langzeittherapie problematisch erscheinen lassen.

Material und Methoden

Die Untersuchungen erfolgten bei 10 Patienten mit primärer endogener Hypertriglyzeridämie (Typ-IV-Hyperlipoproteinämie) definiert durch Plasmatriglyzeridspiegel > 200 mg-%, normale β -Cholesterinwerte und entsprechende Lipoproteinmuster. Sekundäre Hyperlipidämien wurden ausgeschlossen.

Alle Patienten wurden auf die Stoffwechselstation der medizinischen Universitätsklinik Heidelberg aufgenommen. Nach einer initialen Periode zur Ermittlung des individuellen Kalorienbedarfs wurden isokalorische Kostformen (je nach Geschlecht und Körpergröße zwischen 1800 und 2400 Kalorien) gegeben, bei denen bei konstanter Proteinzufuhr (20 kcal%) die Relation von Kohlenhydraten und Fett so variiert wurde, daß der Fettgehalt in drei Diätperioden 50, 37 bzw. etwa 1 kcal% betrug. Die fetthaltigen Kostformen waren fettmodifiziert ($P/S > 1,5$) und cholesterinarm (< 200 mg/Tag). Bei 7 Patienten wurde jede der drei Kostformen 10 Tage lang gegeben. Jeweils am 10. Tag wurde die Diät als Formuladiät (Zusammensetzung siehe Tabelle 1) in 6 isokalorischen Portionen um 8.00, 10.00, 12.00, 14.00, 16.00 und 18.00 Uhr verabreicht und zur Ermittlung der Lipidtagesprofile Blutentnahmen zu den in den Abbildungen angegebenen Zeitpunkten durchgeführt. Bei 3 Patienten konnten nur die zwei extremen Kostformen (50 und 1% Fett) untersucht werden. Schwankungen des Körpergewichtes während der Versuchsperiode waren in jedem Fall $< 1,5$ kg.

Die Blutentnahmen erfolgten in EDTA-Röhrchen aus einer ungestauten Vene der Ellenbeuge. Die Blutproben wurden sofort auf $4^{\circ}C$ gekühlt, bei dieser Temperatur zentrifugiert und das Plasma für Lipid- und Lipoproteinbestimmungen aliquotiert und für erstere bis zur Analyse bei minus $25^{\circ}C$ tiefgefroren.

Tabelle 1. Zusammensetzung der drei Versuchsdiäten (2400 kcal)

	Eiweiß g	Fett g	Kohlenhydrate g
50% Fettkalorien			
Mischkost	119,4	129,0	176,0
Formula	115,5 ^a	128,3 ^b	178,6 ^c
37% Fettkalorien			
Mischkost	115,4	97,3	250,3
Formula	115,5 ^a	95,3 ^b	247,6 ^c
Fettfrei, kohlenhydratreich			
Mischkost	116,3	8,1	444,7
Formula	115,5 ^a	3,3 ^b	462,1 ^c

^a Magermilchpulver

^b Sojaöl bzw. Maisöl

^c Magermilchpulver und Maltodextrin

Die Bestimmung der Plasmalipide erfolgte jeweils für sämtliche Proben eines Patienten an einem Tag, wobei die Triglyzeride nach Kessler und Lederer (1965) und das Cholesterin nach Zak (Autoanalysemethode N 24a) bestimmt wurden. Die Analysen im Lipidlabor der medizinischen Universitätsklinik stehen unter der Qualitätskontrolle des Center for Disease Control, Atlanta, Georgia, USA.

Lipoproteinuntersuchungen

a) Trennung von „Chylomikronen“ und Unterstand durch Ultrazentrifugation bei 30 min und 17500 g (bei 3 Patienten). In beiden Fraktionen wurden Triglyzerid- und Cholesterinbestimmungen durchgeführt.

b) Agarosegelelektrophorese mit selektiver Polyanionenpräzipitation, zuerst mit Mg Cl (0.1 mol/l), Na Heparin (1,5 g/l) und NaCl (10 g/l) als Lösung 1, anschließend mit CaCl₂ (0.2 mol/l), Na Dextransulfat (6 g/l) als Lösung 2 zur Ausfällung der restlichen Lipoproteine (Wieland u. Seidel, 1973).

c) Immunelektrophorese auf Agarosegel mit Kaninchenantiseren gegen Apo Lp B (monospezifisch) und Apo Lp C (gegen C₁, C₂ und C₃ Peptide, Seidel et al., 1969).

d) Ultrazentrifugation bei einer Dichte von 1,006 g/ml mit Präzipitation der LDL im Unterstand (Heparin MnCl₂) zur Analyse von Triglyzeriden und Cholesterin in der VLDL, LDL und HDL Fraktion bei 3 Patienten.

Ergebnisse

1. Lipidnüchternwerte und Tagesprofile

Abbildung 1 zeigt die Triglyzeridnüchternwerte der 7 Patienten mit Typ IV-Hyperlipoproteinämie nach jeweils 10 Tagen mit 50, 37 und 1% Fettkalorien sowie jene der 3 Patienten, bei welchen nur zwei Diätformen untersucht werden konnten. Es besteht eine Tendenz zu höchsten Triglyzeridwerten nach der fettarmen

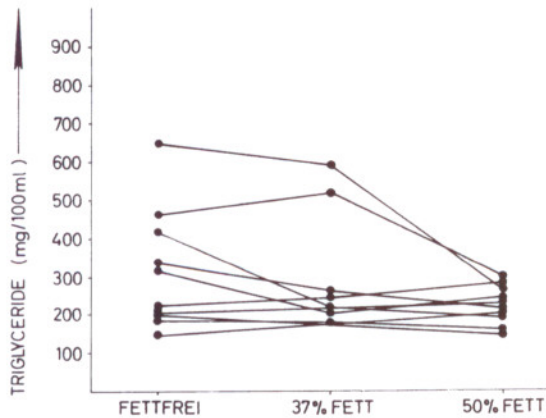


Abb. 1. Nüchterntriglyzeridspiegel bei Patienten mit endogener Hypertriglyzeridämie (Typ IV-HLP) nach isokalorischen Kostformen mit unterschiedlichem Fettgehalt. Die Dauer der Diätperioden betrug 10 Tage

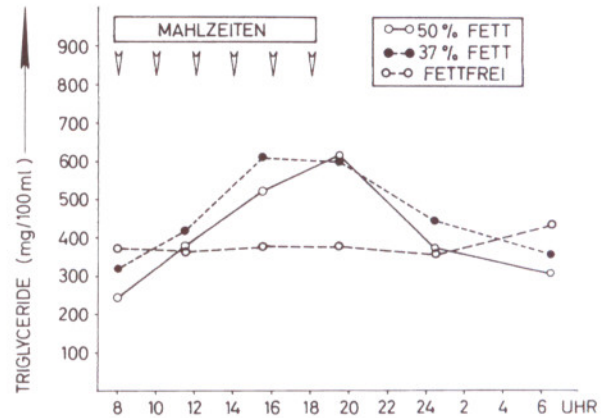


Abb. 3. Mittelwertskurven der Triglyzeridtagesprofile bei Kostformen unterschiedlichen Fettgehaltes. Die isokalorischen Formuladiäten wurden in 6 gleichen Portionen zu den durch die Pfeile angegebenen Zeiten verabreicht

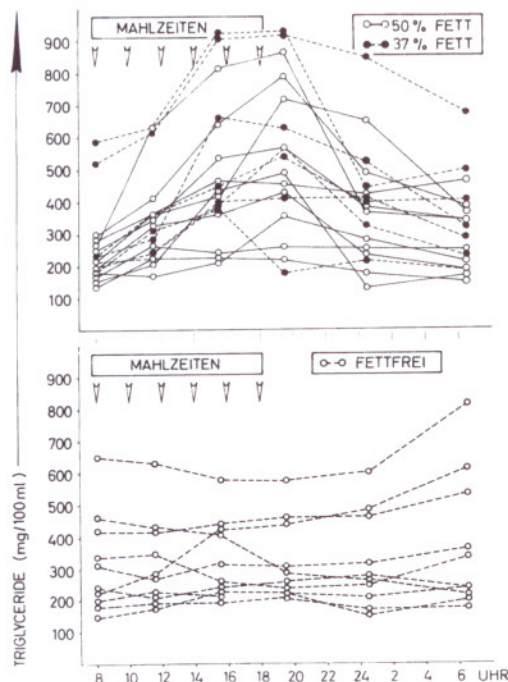


Abb. 2. Triglyzeridtagesprofile bei 10 Patienten mit primärer endogener Hypertriglyzeridämie (Typ IV-HLP) bei Kostformen unterschiedlichen Fettgehaltes. Die isokalorischen Formuladiäten wurden in 6 gleichen Portionen zu den durch die Pfeile angegebenen Zeiten verabreicht

(kohlenhydratreichen) Kostperiode. Diese „kohlenhydratinduzierte“ Hypertriglyzeridämie ist jedoch nur bei zwei der 10 Patienten so ausgeprägt, daß der Unterschied der Triglyzeridnüchternwerte zwischen fettreicher und fettärmer Kost mehr als 100% beträgt.

Abbildung 2 zeigt *Triglyzeridtagesprofile* der 10 Patienten unter den genannten Kostformen. Analog zu früheren Beobachtungen (Kuo und Carson, 1959; Schlierf und Stossberg, 1970) zeigen die Plasmatriglyzeridspiegel unter kohlenhydratreicher, fettarmer Formuladiät im untersuchten 24-Stunden Zeitraum nur geringe Veränderungen. Während des Tages ist häufig eine Tendenz zum Abfall, in der Nacht eine solche zum Anstieg nachweisbar. Demgegenüber findet sich unter den fetthaltigen Kostformen eine mehr oder weniger ausgeprägte alimentäre Lipämie, die ihr Maximum zum Abnahmepunkt 19.30 Uhr erkennen läßt. Zwischen den Kostformen mit 37 und 50% Fett bestehen keine eindeutigen Unterschiede.

Abbildung 3 zeigt die Mittelwertskurven für die Tagesprofile der Triglyzeride mit 1, 37 und 50% Fettkalorien bei den sieben Patienten, bei denen alle drei Kostformen in dieser Weise getestet werden konnten. Die alimentäre Lipämie führt sowohl unter der 37%- als auch unter der 50%-Fett-Diät annäherungsweise zur Verdoppelung der Triglyzeridspiegel im Tagesverlauf. Die integrierten 24-h-Werte sind unter den fetthaltigen Kostformen deutlich höher als unter der kohlenhydratreichen Kostform.

Im statistischen Vergleich der 24-Stunden-Flächen nach Wilcoxon für die Kostformen 1 und 50% Fett findet sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) für die 8 Patienten, deren Nüchternwerte unter 50 und 1% Fett um weniger als 100% differieren.

Abbildung 4 zeigt die Mittelwertskurven für Plasmacholesterinspiegel bei den drei verwendeten Diätformen. Die Nüchternwerte, also die Werte, welche jeweils die Diätzusammensetzung der 10tägigen Vor-

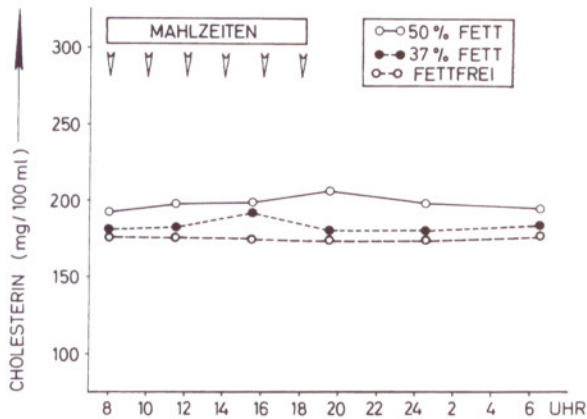


Abb. 4. Mittelwertskurven der Cholesterinspiegeltagesprofile bei Kostformen unterschiedlichen Fettgehaltes. Die isokalorischen Formuladiäten wurden in 6 gleichen Portionen zu den durch die Pfeile angegebenen Zeiten verabreicht

perioden reflektieren, scheinen am niedrigsten bei der fettärmsten, am höchsten bei der fettreichsten Kostform. Ebenso wenig wie für die Tagesprofile lassen sich allerdings Unterschiede statistisch sichern.

2. Lipoproteine

a) Verhalten der Chylomikronen bzw. Unterstandfraktion im 24-Stunden-Versuch. Abbildung 5 zeigt am Beispiel eines Patienten die Auftrennung der Triglyzeride in der Chylomikronen- und der Unterstandfraktion. Sie zeigt, daß im Verlauf der alimentären Lipämie der Anstieg der Gesamttriglyzeride nur etwa zu 50% durch Chylomikronen-Triglyzeride, zu weiteren 50% durch Triglyzeride hervorgerufen wird, die in Lipoproteinen des Unterstandes transportiert werden.

b) Agarosegelelektrophorese (Abb. 6): hier treten bei den Kostformen mit 50 bzw. 37% Fett im Tagesverlauf bei Präzipitation mit Lösung 1 Banden auf, die zwischen prä- β - und β -Position zu lokalisieren sind, wie sich aus der Fällung aller Lipoproteine mit Lösung 2 ergibt; gleichzeitig sind bei Auftreten dieser Bande auch Chylomikronen nachweisbar. Im Gegensatz zum postprandialen Auftreten dieser Bande bei

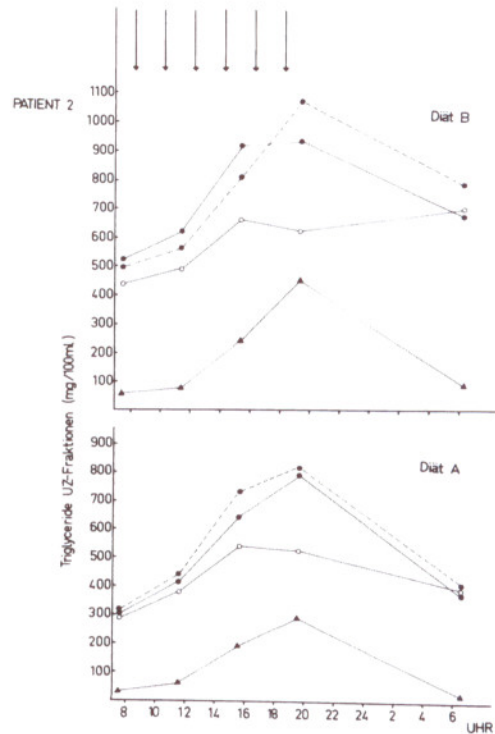


Abb. 5. Tagesprofile der Chylomikronen- und Unterstandtriglyzeride bei isokalorischen Formuladiäten mit 50 (Diät A) und 37% (Diät B) Fettkalorien. ●— Gesamttriglyzeride, ▲— Chylomikronentriglyzeride, ○— Unterstandtriglyzeride, ●--- Summe der Chylomikronen- und Unterstandtriglyzeride

fetthaltigen Kostformen ist sie nach kohlenhydratreicher Ernährung bereits im Nüchternserum nachweisbar und bleibt während des Tagesverlaufes bestehen, ohne daß Chylomikronen sichtbar wären. Quantitative Angaben sind nicht möglich.

c) Immunelektrophorese: postprandial verändert sich das Apoproteinmuster bei den beiden fetthaltigen Kostformen. Dabei tritt in β -Position eine Bande auf, die Apoprotein B und C enthält und sich nach Ultrazentrifugation der VLDL Fraktion zuordnen läßt (Abb. 7). Bei der kohlenhydratreichen Kostform waren keine postprandialen Veränderungen im Tagesverlauf zu beobachten, insbesondere war kein Apoprotein C in β -Position nachweisbar.

d) Lipoproteinfraktionen nach Ultrazentrifugation: Der im Tagesprofil beschriebene Anstieg von TG (Abb. 2,3) nach den fetthaltigen Kostformen geht hauptsächlich zu Lasten der Lipoproteine von sehr niedriger Dichte, ein geringer Anstieg ist aber auch in der HDL-Fraktion festzustellen. Unter der kohlenhydratreichen Kost sind Tagesschwankungen von Triglyzeriden und Cholesterin in den Lipoproteinen nicht zu sichern. Auffällig ist ein im Vergleich zu den fetthaltigen Kostformen wesentlich höheres TG/Chol-Verhältnis in der HDL-Fraktion.

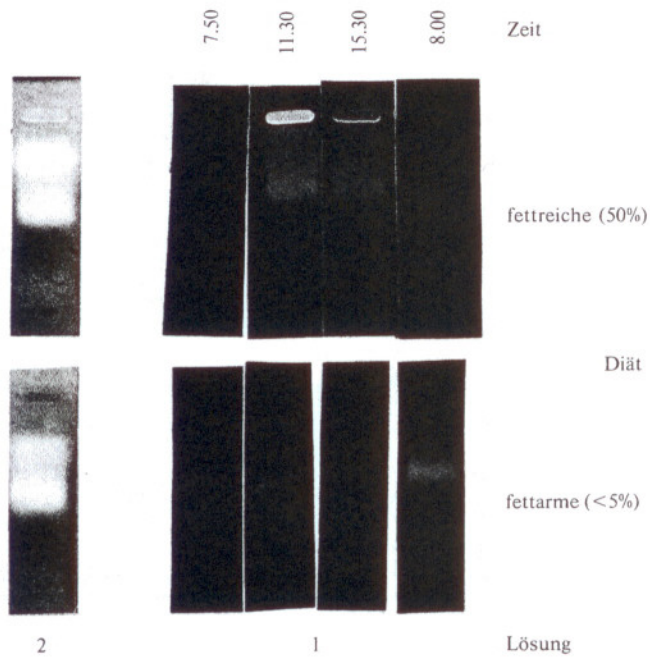


Abb. 6. Lipoproteintagesprofile, dargestellt mit der Agarosegelelektrophorese und Polyanionenpräzipitation bei fettreicher und fettarmer Kost

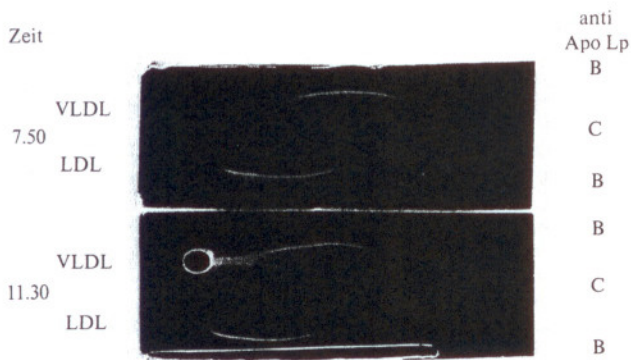


Abb. 7. Postprandiale Lipoproteinveränderungen unter fetthaltiger Kost, dargestellt mit der Immunelektrophorese

Diskussion

Die vorgelegten Befunde zeigen, daß bei der Mehrzahl von Patienten mit endogener Hypertriglyzeridämie (Typ IV Hyperlipoproteinämie) fetthaltige Kostform zu mehr oder weniger deutlich höheren *diurnalen Triglyzeridspiegeln* führen als eine extrem fettarme Kostform. Dieses Phänomen, das für den Vergleich von Kostformen mit 65% Fettkalorien und 5% Fettkalorien bereits beschrieben wurde (Schlierf et al., 1970) läßt sich demnach, wenngleich weniger ausgeprägt, auch für Kostformen mit 50 bzw. 37% Fettkalorien nachweisen. Die alimentäre Lipämie, selbst bei 37% Fettkalorien noch sehr deutlich, macht unter dem Gesichtspunkt der 24 h-Profile die höheren Nüchternwerte bei der extrem fettarmen Kostform mehr als wett und führt, wenn Tagesprofile als Qualitätskrite-

rium für die „Einstellung“ der Hyperlipidämie gelten dürften, meist zu einer „schlechteren“ Einstellung im Vergleich zur fettarmen Kostform.

Ungünstige Effekte einer ausgeprägten alimentären Lipämie sind bereits früher beschrieben worden (Schettler, 1961), wobei insbesondere Veränderungen des Sauerstofftransportes und der Gerinnungsparameter Beachtung fanden. Dabei ließen sich allerdings im allgemeinen ausgeprägte Veränderungen nicht nachweisen.

In den letzten Jahren fanden die akuten *Lipoproteinveränderungen* im Verlauf der alimentären Lipämie zunehmendes Interesse. 1962 hatten Bierman u.Mitarb. darauf aufmerksam gemacht, daß es im Verlauf der alimentären Lipämie zum Auftreten und Verschwinden von Lipoproteinen kommt, die sich von den „Chylomikronen“ durch ihre physikochemi-

schen Eigenschaften mehr oder weniger deutlich unterscheiden. Entsprechend unserer bereits mitgeteilten Beobachtung (Schlierf und Raetzer, 1972) zeigen die vorgelegten Befunde, daß dieser Anstieg von Lipoproteinen mit im Vergleich zu den Chylomikronen höherer Dichte etwa 50% des Anstiegs der Gesamtriglyzeride im Verlauf der alimentären Lipämie ausmacht. Diese Lipoproteine wandern im β -/prae- β -Bereich und enthalten die Apolipoproteine B und C. Ihr Korrelat beim Normalen ist möglicherweise das von Fellin u. Mitarb. (1974) beschriebene postprandiale Lipoprotein mit 22% Protein, 34% Triglyzeriden, 26% Cholesterin und 18% Phosphatiden. Diese unter der Einwirkung von Lipasen akut entstehenden „angedauten“ Chylomikronen, die „Remnants“ sind ähnlich wie prae- β -Lipoproteine in der Gewebeskultur insofern „atherogen“, als sie wie β -Lipoproteine in menschliche Gefäßzellen rasch inkorporiert werden (Bierman et al., 1973; Bierman und Albers, 1975). Ein „slow pre- β -Lipoprotein“ wurde von Havel (1955) in 50%, von Carlson (1975) mittels der Agaroselektrophorese in 20–30% der Nüchternseren normolipämischer und hyperlipidämischer Probanden nachgewiesen. Dabei bleibt offen, ob es sich um Spuren von „remnants“ in obigem Sinne oder um Analoge des „slow pre-beta-Lipoproteins“ handelt, das auch wir nach der kohlenhydratreichen Diätperiode fanden und bei dem Apolipoprotein C nicht nachweisbar war.

Nimmt man Plasmacholesterinspiegel als Einstellungskriterium, so zeigen sich zwischen den verwendeten fetthaltigen, jedoch cholesterinarmen und polyensäurereichen Kostformen und der extrem fettarmen Kostform nur geringe Unterschiede. Diese Befunde entsprechen zahlreichen früheren Untersuchungen, u.a. durch Keys (1967) zusammengefaßt, daß vergleichbare Cholesterinspiegel bei Diätformen unterschiedlichen Fettgehaltes erreicht werden können, sofern die Relation mehrfach ungesättigter zu gesättigten Fettsäuren gewahrt bleibt.

Wollte man aus den vorgelegten Daten Ernährungsempfehlungen zur Therapie der Hyperlipidämien formulieren, würden diese dahin gehen, daß der Fettgehalt derartiger Kostformen aus Gründen einer möglichst geringen alimentären Lipämie mehr oder weniger deutlich unter 37% und aus Gründen der Praktikabilität sicher deutlich über 5% liegen müßte. In diesem Zusammenhang sei noch auf epidemiologische Beobachtungen hingewiesen, denen zufolge mit wenigen Ausnahmen Plasmacholesterinspiegel und Infarkttraten positiv mit der Höhe der Fettzufuhr korrelieren (Heyden, 1972), also eine möglichst niedrige Fettzufuhr angestrebt werden soll.

Weitere Untersuchungen zum akuten und chronischen Verhalten der Lipid- und Lipoproteinmuster

mit Ernährungsformen geringeren, aber noch praktikablen Fettgehaltes sind erforderlich. Selbstverständlich ist es nur im epidemiologischen Langzeitversuch möglich, den „Nutzen“ hypolipidämischer Diätformen schlüssig zu beweisen.

Literatur

- Ahrens, E.H., jr., Oette, K., Farquhar, J.W., Stein, Y.: Carbohydrate-induced and fat-induced lipemia. *Trans. Ass. Amer. Physns* **74**, 134 (1961)
- Ahrens, E.H., jr.: Case records of the Massachusetts General Hospital New Engl. J. Med. **288**, 620 (1973)
- Bierman, E.L., Gordis, E., Hamlin, J.T. III: Heterogeneity of fat particles in plasma during alimentary lipemia. *J. clin. Invest.* **41**, 2254 (1962)
- Bierman, E.L., Eisenberg, S., Stein, O., Stein, Y.: Very low density lipoprotein 'remnant' particles: uptake by aortic smooth muscle cells in culture. *Biochim. Biophys. Acta* **329**, 163 (1973)
- Bierman, E.L., Albers, J.J.: Lipoprotein uptake by cultured human arterial smooth muscle cells. *Biochim. Biophys. Acta* **388**, 198 (1975)
- Carlson, L.A., Böttiger, L.E.: Ischemic heart disease in relation to fasting values of plasma triglycerides and cholesterol. Stockholm prospective study. *Lancet* **I**, 865 (1972)
- Carlson, K., Carlson, L.A.: Comparison of the behaviour of very low density lipoproteins of type III hyperlipoproteinaemia on electrophoresis on paper and on agarose gel with a note on a late (slow) pre- β VLDL lipoprotein. *Scand. J. clin. Lab. Invest* **35**, 655 (1975)
- Diet heart feasibility study. Mass field trials of the diet-heart question. American Heart Association, Monograph Number **28**, 1969
- Fellin, R., Agostini, B., Rost, W., Seidel, D.: Isolation and analysis of human plasma lipoproteins accumulating postprandial in an intermediate density fraction. *Clin. Chim. Acta* **54**, 325 (1974)
- Frederickson, D.S., Levy, R.I., Bonell, M., Ernst, N.: The dietary management of hyperlipoproteinemia. A handbook for physicians. Washington: Govt. Prtg. Off. 1973
- Goldstein, J.L., Hazzard, W.R., Schrott, H.G., Bierman, E.L., Motulsky, A.G.: Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. *J. clin. Invest.* **52**, 1533, 1973
- Gries, F.A., Jahnke, K., Preiss, H., Canzler, H.: Diättherapie der essentiellen Hyperlipidämien. *Dtsch. med. Wschr.* **94**, 2307 (1969)
- Havel, R.J., Eder, H.A., Bragdon, J.H.: The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J. clin. Invest.* **34**, 1345 (1955)
- Heyden, S.: Herz- und Kreislauferkrankungen. Atherosklerotische Herzerkrankungen und Ernährung. In: Ernährungslehre und Diätetik II, 2, Seite 1. Hrsg. H.-J. Holtmeier, Thieme Verlag Stuttgart, 1972
- Heyden, S.: Risikofaktoren für das Herz. Ergebnisse und Konsequenzen der post-Framingham-Studien. Studienreihe Boehringer Mannheim GmbH, 1974
- Hulley, St. B., Wilson, W.S., Burrows, M.I., Nichaman, M.Z.: Lipid and lipoprotein responses of hypertriglyceridaemic outpatients to a low-carbohydrate modification of the A.H.A. fat-controlled diet. *Lancet* **II**, 551 (1972)
- Kessler, G., Lederer, H.: Fluorometrische Bestimmung der Serumtriglyceride. Technikon-Symposium über Automation in der analyt. Chemie (1965)

Keys, A.: Blut-Lipide. In: Das Medizinische Prisma **3**, 1967 C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim

Kuo, P.T., Carson, J.C.: Dietary fats and the diurnal serum triglyceride levels in man. *J. clin. Invest.* **38**, 1384 (1959)

Salel, A.F., Riggs, K., Mason, D.T., Amsterdam, E.A., Zelis, R.: The importance of type IV hyperlipoproteinemia as a predisposing factor in coronary artery disease. *The American Journal of Med.* **57**, 897 (1974)

Seidel, D., Alaupovic, P., Furman, R.H.: A lipoprotein characterizing obstructive jaundice. I. Method for quantitative separation and identification of lipoproteins in jaundiced subjects. *J. Clin. Invest.* **48**, 1211 (1969)

Schettler, G.: Arteriosklerose. Ätiologie, Pathologie, Klinik und Therapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1961

Schettler, G., Boyd, G.S.: Atherosclerosis. Pathology, Physiology, Aetiology, Diagnosis and Clinical management. Ed. Schettler and Boyd. Elsevier Publishing Company, Amsterdam, London, New York, 1969

Schlierf, G., Stossberg, V.: Diurnal patterns of plasma triglyceride, free fatty acid, blood sugar and insulin levels on high-fat and high-carbohydrate diets in normals and in patients with primary

endogenous hyperglyceridemia. In: Atherosclerosis II, page 459, Ed. R.J. Jones, Springer Verlag, 1970

Schlierf, G., Reinheimer, W., Stossberg, V.: Diurnal patterns of plasma triglycerides and free fatty acids in normal subjects and in patients with endogenous (type IV) hyperlipoproteinemia. *Nutr. Metabol.* **13**, 80 (1971)

Schlierf, G., Raetzer, H.: Diurnal patterns of blood sugar, plasma insulin, free fatty acid and triglyceride levels in normal subjects and in patients with type IV hyperlipoproteinemia and the effect of meal frequency. *Nutr. Metabol.* **14**, 113 (1973)

Wieland, H., Seidel, D.: Improved techniques for assessment of serum lipoprotein patterns II. Rapid method for diagnosis of type III hyperlipoproteinemia without ultracentrifugation. *Clin. Chem.* **19**, 1139 (1973)

Professor Dr. G. Schlierf
Medizinische Universitäts-Klinik
Bergheimer Straße 58
D-6900 Heidelberg
Bundesrepublik Deutschland