

Gestörte Remnantclearance als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit*

E. Wieland¹, A. K. Walli², P. D. Niedmann¹, C. Lohstöter¹, A. Krämer² und D. Seidel²

¹ Abteilung Klinische Chemie, Zentrum Innere Medizin, Universität Göttingen, Göttingen

² Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern der Universität München, München

Delayed Clearance of Chylomicron Remnants as a Risk Factor for Coronary Heart Disease

Summary. We investigated the metabolism of postprandial lipoproteins in four male patients who suffered from premature (<60 years) angiographically proven coronary heart disease. They had normal to low plasma total and low density lipoprotein cholesterol levels. Other risk factors were absent. Using the vitamin A fat loading test we were able to show that the clearance of chylomicron remnants was delayed compared to three healthy control subjects. It has been suggested that these postprandial lipoproteins may be atherogenic. Our data strongly favour the concept that defective removal of postprandial lipoproteins leads to the development of coronary heart disease in these patients.

Key words: Postprandial lipoproteins – Chylomicrons – Chylomicron remnants – Vitamin A fat loading test – Coronary heart disease

Einleitung

Für die Entwicklung einer Koronaren Herzkrankheit ist die Hypercholesterinämie eine der wichtigsten Risikofaktoren. Durch epidemiologische Studien [13], tierexperimentelle Untersuchungen [1] und die familiäre Hypercholesterinämie [8] ist besonders die Rolle der Plasma Low Density-Lipoproteine (LDL) in der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen bewiesen.

Die Rolle der triglyzeridreichen Lipoproteine in der Atherogenese ist weniger gesichert. Epidemiologische Daten haben bisher nicht klar zeigen

können, daß die Hypertriglyzeridämie einen unabhängigen Risikofaktor für die Koronare Herzkrankheit darstellt [5, 12]. Die Nahrungsfette werden im Darm resorbiert und in der Form von triglyzeridreichen Chylomikronen in die Zirkulation abgegeben. Nach Hydrolyse der Triglyzeride durch die Lipoproteinlipase werden die entstandenen Chylomikronen-Remnants von der Leber aufgenommen [9, 19]. Eine verzögerte Klärung der Chylomikronen-Remnants wurde mit der Entwicklung der Atherosklerose in Zusammenhang gebracht [25, 6].

Bei Patienten, die unter einer Typ III Dyslipoproteinämie leiden, akkumulieren im Plasma Remnants postprandialer Lipoproteine und Very Low Density-Lipoproteine mit β -Mobilität in der Elektrophorese (β -VLDL). Diese Patienten, die für den Apolipoprotein E-Phänotyp 2 homozygot sind ($E_{2/2}$), leiden vermehrt unter einer schweren peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder einer Koronaren Herzkrankheit [15].

Wegen ihrer ähnlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften lassen sich Chylomikronen-Remnants und endogene, von der Leber synthetisierte, VLDL-Partikel im Plasma nicht unterscheiden [17]. Der Vitamin A-Fettbelastungstest ist eine empfindliche und spezifische Methode, um die Klärung postprandialer Lipoproteine im Menschen zu untersuchen [11, 3], da er auf der spezifischen Markierung postprandialer Lipoproteine mit Vitamin A-Estern beruht. Vitamin A wird nach seiner Absorption im Darm in den Enterozyten mit Palmitinsäure verestert und mit den Chylomikronen in das Plasma abgegeben. Während der Hydrolyse der Chylomikronen zu den Remnants bleiben die Vitamin A-Ester fest mit diesen verbunden und werden deshalb zusammen mit den Remnants in die Leber aufgenommen. Im Gegensatz zum Cholesterin wird das Vitamin A in der Leber gespeichert

* Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert (Wa 458/I-1)

und gelangt nicht mit den neu gebildeten hepatischen VLDL in die Zirkulation.

Wir haben mit Hilfe dieser Methode den postprandialen Lipidstoffwechsel von vier Patienten, die vorzeitig (<60 J.) an einer angiographisch nachgewiesenen Koronaren Herzkrankheit litten, untersucht. Der Gesamtcholesterinspiegel und der LDL-Cholesterinspiegel dieser Patienten war normal oder sogar vermindert. Als Kontrolle dienten bei unserer Untersuchung eine Patientin mit einem Apolipoprotein E Phänotyp E_{2/2} und drei gesunde Normalpersonen.

Patienten und Methoden

Patienten und Kontrollen

Vier männliche Patienten im Alter von 45–55 Jahren mit angiographisch bewiesener Koronarer Herzkrankheit unterzogen sich dem Vitamin A-Fettbelastungstest. Bei Patient 1 handelte es sich um einen 50jährigen Mann mit einer 2-Gefäßkrankheit der im Alter von 46 Jahren zum ersten Mal einen Herzinfarkt erlitten hatte. Patient 2 war ein 55jähriger Mann, der an einer Mehrgefäßkrankung litt und sich zwischen 1985 und 1986 zweimal einer Koronararterien-Bypassoperation unterziehen mußte. Patient 3 war ein 54jähriger Mann mit einer Mehrgefäßkrankung, der 1979 einen Herzinfarkt erlitten hatte. Bei Patient 4 handelte es sich um einen 47jährigen Mann, dem 1985 zum ersten Mal zwei arteriokoronare Bypässe implantiert wurden und der sich 1988 erneut einer Bypassoperation unterziehen mußte. Andere Risikofaktoren für eine Koronare Herzkrankheit wie Diabetes mellitus, Zigarettenrauchen oder eine Hypertonie waren nicht nachweisbar.

Drei gesunde Normalpersonen im Alter von 25–30 Jahren nahmen als Kontrollen an dieser Untersuchung teil. Weder ihre Familienanamnese noch klinische oder laborchemische Untersuchungen ergaben den Hinweis auf eine Koronare Herzkrankheit.

Um das Funktionieren des Vitamin A-Fettbelastungstests zu sichern, haben wir eine 74jährige Patientin mit dem Apolipoprotein E Phänotyp E_{2/2} in unsere Untersuchungen eingeschlossen, bei der eine verzögerte Klärung der postprandialen Lipoproteine zu erwarten war [15]. Die Patientin litt ebenfalls unter einer Koronaren Herzkrankheit und hatte sich 1988 einer Koronararterien-Bypassoperation unterzogen.

Alle Teilnehmer dieser Untersuchung wurden über die Risiken aufgeklärt und erklärten sich mit den Untersuchungen einverstanden.

Vitamin A-Fettbelastungstest

Nach einer 12stündigen Fastenperiode bekamen alle Personen, die an der Untersuchung teilnahmen, 250 ml flüssige Sahne zu trinken (30% Fett), die 300 000 IU Vitamin A-Azetat enthielt. Blutproben wurden vor der Vitamin A-Fettbelastung und danach alle zwei Stunden über die nächsten 10 Stunden entnommen. Die letzte Blutprobe wurde 24 Stunden nach der Fettbelastung entnommen. Während des Tests mußten die Patienten fasten und durften nur kalorienfreie Getränke ohne Vitamin A zu sich nehmen. Vitamin A-Ester wurden im Serum und in den Lipoproteinfraktionen mit einer etablierten HPLC-Methode gemessen [16]. Chylomikronen (d = 1,006 g/ml), Chylomikronen-Remnants und VLDL (d = 1,019 g/ml) wurden durch Ultrazentrifugation aufgetrennt.

Übrige Bestimmungen

Die Aktivität der Lipoproteinlipase und der LDL-Rezeptoren wurden mit etablierten Methoden bestimmt [14, 7]. Die Phänotypisierung der Apo E-Isoformen wurde durch isoelektrische Fokussierung in der Plasma-VLDL-Fraktion vorgenommen [21]. Die Bestimmung üblicher Plasmaparameter wurde in unserem Routinelabor mit Standardmethoden bestimmt.

Ergebnisse

Klinische und biochemische Daten der Personen, die sich dem Vitamin A-Fettbelastungstest unterzogen

Die klinischen und biochemischen Daten der Personen, die an dieser Studie teilnahmen, sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Die gesunden Kontrollpersonen wiesen in der Familienanamnese keine kardiovaskulären Erkrankungen auf, noch litten sie unter einem Diabetes mellitus, unter Nierenfunktionsstörungen oder Schilddrüsenerkrankungen. Ihr Idealkörpergewicht betrug $107 \pm 11\%$. Der Apo-E-Phänotyp E_{3/2} lag in einem Fall vor, Apo E_{3/3} in zwei Fällen. Die LDL-Rezeptoraktivität betrug in kultivierten Hautfibroblasten 80–100%, verglichen zu bekannten Zelllinien normocholesterinämischer Kontrollen. Die Lipoproteinlipaseaktivität war mit $8,9 \mu\text{mol/ml}$ pro Stunde normal. Cholesterin-, Triglyzerid- und Lipoproteinspiegel waren ebenfalls normal (Tabelle 1).

Die Patientin mit dem Apo E Phänotyp E_{2/2} hatte Nüchtern-Triglyzerid- und Cholesterinspiegel von 186 mg/dl bzw. 243 mg/dl. Die LDL-Rezeptoraktivität in ihren Fibroblasten betrug 90% vergli-

Tabelle 1. Klinische und biochemische Daten für Kontrollen und Patienten, die sich dem Vitamin A-Fettbelastungstest unterzogen (Nüchternbedingungen)

	Kontrollen	Apo E _{2,2}	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Alter (Jahre)	25–30	74	50	55	54	47
Geschlecht	M	W	M	M	M	M
Idealgewicht (%)	107±11	111	106	128	113	113
Triglyceride (mg/dl)	106±37	186	139	250	111	140
Cholesterin (mg/dl)	212±25	243	185	170	180	185
VLDL-Chol. (mg/dl)	18±19	30	28	28	21	20
LDL-Chol. (mg/dl)	140±20	149	124	124	114	141
HDL-Chol. (mg/dl)	54±10	47	36	38	45	20
LDL-Rezeptor-Akt. (%)	80–100	90	86	95	90	85
Apo E Phänotyp	3/3, 3/2	2/2	3/3	3/3	3/2	4/3
LPL*-Akt. (µmol/ml/h)	8,9±2	9,3	9,7	7,9	11,0	8,4

* LPL = Lipoproteinlipase

chen mit Normalpersonen und die Lipoproteinlipaseaktivität lag mit 9,33 µmol/ml pro Stunde ebenfalls im Referenzbereich. Ihr Idealkörpergewicht nach Broca betrug 111% (Tabelle 1).

Die vier Patienten mit prämaturer Koronarer Herzkrankheit hatten ebenfalls ein normales Körpergewicht (106–128%). Die LDL-Rezeptoraktivität lag zwischen 85 und 90%, verglichen zu Normalpersonen und war damit nicht deutlich unterschieden von den gesunden Kontrollen dieser Untersuchung. Die Lipoproteinlipaseaktivität lag zwischen 7,9 und 11,0 µmol/ml pro Stunde. Der Apolipoprotein E Phänotyp E_{3/3} lag zweimal vor, E_{3/2} und E_{4/3} je einmal. Cholesterin, Triglyceride und VLDL-Cholesterin lagen im Normbereich. Die LDL-Cholesterinspiegel waren normal oder vermindert. Die HDL-Cholesterinwerte waren ebenfalls normal, ausgenommen Patient 4, der ein erniedrigtes HDL-Cholesterin aufwies (Tabelle 1).

Maxima der Vitamin A-Palmitatkonzentrationen in Serum, Chylomikronen und Chylomikronen-Remnants

Die Vitamin A-Palmitatkonzentration erreichte nach 4 Stunden im Serum der normalen Kontrollpersonen ein Maximum, während das Maximum in den Chylomikronen und der Remnant-Fraktion nach 4 und 6 Stunden gefunden wurde.

Maximale Vitamin A-Palmitatkonzentrationen wurden im Serum und den Chylomikronen der Apo E_{2,2}-Patientin nach 10 Stunden, in den Remnants nach 8 Stunden gefunden.

Bei den KHK-Patienten erreichte die Vitamin A-Palmitatkonzentration im Serum von Patient 1 und Patient 2 nach 8 bzw. 6 Stunden ein Maximum. Im Serum von Patient 3 und Patient 4 wurde im Serum und den Chylomikronen das Maximum wie

bei den normalen Kontrollpersonen nach vier Stunden erreicht. Patient 1 und Patient 2 zeigten in der Chylomikronenfraktion nach 6 Stunden ein Maximum. In der Chylomikronen-Remnant-Fraktion wurde das Vitamin A-Palmitatmaximum bei allen Patienten nach 8 bis 10 Stunden beobachtet.

Halbwertszeiten des Vitamin A-Palmitats im Serum, den Chylomikronen und den Chylomikronen-Remnants

Um die Halbwertszeit des Vitamin A-Palmitats im Serum und in den Lipoproteinfraktionen zu bestimmen, haben wir über 24 Stunden Messungen vorgenommen. Die Daten wurden einer Regressionsanalyse unterzogen und das Abklingen des Vitamin A-Palmitats wurde als Funktion der Zeit berechnet, nachdem die Maximalkonzentration des Vitamin A-Palmitats im Serum und den Lipoproteinfraktionen erreicht war. Nach 4,9, 4,8 bzw. nach 4 Stunden waren 50% der maximalen Vitamin A-Konzentration bei den gesunden Kontrollpersonen im Serum, den Chylomikronen und den Chylomikronen-Remnants verschwunden (Tabelle 2). Alle untersuchten Patienten zeigten verglichen mit den gesunden Kontrollpersonen eine verzögerte Klärung des Vitamin A-Palmitats im Serum, wohingegen in der Chylomikronen-Fraktion keine Unterschiede zu den normalen Kontrollpersonen zu beobachten waren (Tabelle 2). Dagegen war die Vitamin A-Palmitatklärung in der Chylomikronen-Remnant-Fraktion bei allen vier Patienten mit Koronarer Herzkrankheit sowie bei der Patientin mit dem Apolipoprotein E Phänotyp E_{2,2} deutlich verzögert (1,65- bis 2,43fach). Nach 24 Stunden befanden sich immer noch 30% der maximalen Vitamin A-Palmitatkonzentration im Serum, 19% in den Chylomikronen und ca. 48% in den Chylo-

Tabelle 2. Halbwertszeit von Vitamin A-Palmitat in Serum, Chylomikronen und Chylomikronen-Remnants von Kontrollpersonen und Patienten, die sich dem Vitamin A-Fettbelastungstest unterzogen

	Halbwertszeit (Stunden)		
	Serum	Chylomikronen	Remnants
Kontrollen	4,9	4,8	4,0
Apo E _{2/2}	8,0	5,8	9,6
Patient 1	5,3	3,3	6,6
Patient 2	10,1	5,7	9,3
Patient 3	8,7	4,2	9,7
Patient 4	6,8	2,3	6,7

Bei den Kontrollen handelt es sich um Mittelwerte von drei gesunden Probanden

mikronen-Remnants der Apo E_{2/2}-Patientin. Diese extrem langsame Klärung war als Folge des Stoffwechseldefektes zu erwarten.

Diskussion

Der Stellenwert eines erhöhten Plasmacholesterinspiegels und besonders eines erhöhten Plasma-LDL-Cholesterinspiegels in der Pathogenese der Koronaren Herzkrankheit ist unzweifelhaft etabliert [8, 5]. Dagegen ist die Rolle der Triglyzeride und der triglyzeridreichen Lipoproteine bei der Entwicklung einer Koronaren Herzkrankheit noch nicht völlig verstanden. Es wird angenommen, daß die postprandialen Lipoproteine, besonders die Chylomikronen-Remnants, eine atherogene Wirkung besitzen und deshalb zur Entwicklung einer prämaternen Koronaren Herzkrankheit beitragen können [25, 6]. Wir haben deshalb die Klärung von Chylomikronen und Chylomikronen-Remnants bei solchen Patienten untersucht, die trotz normaler oder verminderter LDL-Cholesterinspiegel an einer frühzeitigen, durch Angiographie gesicherten koronaren Herzkrankheit litten. Dabei haben wir die Methode von Hazzard und Bierman benutzt [11], die sich der spezifischen Markierung intestinal gebildeter Lipoproteine mit Vitamin A-Palmitat bedient. Die Bestimmung der Vitamin A-Esterspiegel im Serum und in Lipoproteinfraktionen ermöglicht es, das metabolische Schicksal dieser postprandialen Lipoproteine zu verfolgen.

Die Patienten und die normalen Kontrollpersonen erreichten die maximale Vitamin A-Palmitatkonzentration im Serum und in den Chylomikronen ungefähr zur gleichen Zeit. In den Chylomikronen-Remnants wurde aber die maximale Vitamin A-Palmitatkonzentration bei allen Patienten zu einem späteren Zeitpunkt erreicht. Die Patientin mit

dem Apo E Phänotyp E_{2/2}, die in die Studie aufgenommen worden war, um das Funktionieren des Tests zu kontrollieren, erreichte das Vitamin A-Palmitatmaximum im Serum und in den Lipoproteinfraktionen deutlich später als alle anderen Teilnehmer dieser Untersuchung. Dies steht in Einklang mit Daten aus der Literatur [4, 22].

Bei allen Patienten waren sowohl im Serum als auch in der Remnant-Fraktion die Halbwertszeiten, d. h. der Zeitpunkt an dem sich noch 50% der maximalen Vitamin A-Palmitatkonzentration finden ließen, deutlich verlängert (Tabelle 2). Diese Beobachtung kann nicht allein durch den Altersunterschied zwischen Kontrollen und Patienten erklärt werden, da die Klärung der Chylomikronen altersunabhängig ist [23]. Die Halbwertszeiten in der Chylomikronen-Fraktion unterschieden sich nicht deutlich zwischen gesunden Kontrollpersonen und KHK-Patienten. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der normalen Lipoproteinlipaseaktivität in beiden Gruppen. Darüber hinaus bestätigt es frühere Berichte, daß die Klärung von Chylomikronen-Remnants von der Hydrolyserate der Chylomikronen unabhängig ist [2].

Der Einfluß der Apoprotein E-Isoformen auf die Klärung von Chylomikronen-Remnants ist hinreichend beschrieben [18, 24, 22, 4]. Weintraub et al. konnten zeigen, daß der Apo E-Polymorphismus eine Rolle in der Klärung postprandialer Lipoproteine aus der Zirkulation spielt [22]. Patienten, die das E₂-Allel tragen, zeigen eine verlangsamte Klärung, wohingegen Patienten mit E₄-Allel eine deutlich schnellere Klärung der Remnants aufweisen. In unseren Untersuchungen hatten, ausgenommen der Patientin, die für das Allel E₂ homozygot war, alle Patienten unterschiedliche Apo E-Phänotypen (E_{3/3}, E_{3/2}, E_{4/3}). Alle diese Patienten zeigten aber, unabhängig von ihrem Apo E-Phänotyp, eine verlangsamte Klärung der Chylomikronen-Remnants.

Die Beobachtungen, daß bei unseren Patienten die Klärung postprandialer Lipoproteine nicht vom Apo E-Phänotyp beeinflusst war, bedarf weiterer Untersuchungen. Eine verlängerte Zirkulationszeit dieser potentiell atherogenen Lipoproteine führt aber unabhängig von der Ursache der verzögerten Klärung zu einer verlängerten Kontaktzeit mit peripheren Zellen, wodurch eine Lipidablagerung begünstigt und die Entstehung einer Atherosklerose unterstützt wird [25, 6]. Die verminderte Aufnahme von Chylomikronen-Remnants in die Leber kann zu einer Cholesterinverarmung des Organs führen. Dies hat zur Folge, daß über eine gesteigerte LDL-Rezeptoraktivität vermehrt LDL-Cholesterin aus dem Plasma

aufgenommen wird. Dieser Mechanismus könnte die niedrigen Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinwerte im Plasma unserer Patienten erklären. Da dies einen präventiven Effekt auf die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit haben sollte, muß man davon ausgehen, daß bei unseren Patienten die verzögerte Klärung der Chylomikron-Remnants maßgeblich zur Entwicklung ihrer frühzeitigen Koronaren Herzkrankheit beigetragen hat. Wir haben den Patienten deshalb geraten, so wenig Fett wie möglich zu sich zu nehmen, um auf jeden Fall eine postprandiale Hyperlipidämie zu vermeiden. Bis jetzt hat diese Empfehlung dazu geführt, daß klinisch keine Progression der Krankheit zu beobachten war. Ausgehend von unseren Ergebnissen empfehlen wir, bei Patienten mit frühzeitiger KHK, die keine offensichtlichen Risikofaktoren für eine KHK haben, einen Vitamin A-Fettbelastungstest durchzuführen.

Literatur

- Anitschkow N (1913) Über die Veränderungen der Kainchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. *Beitr Path Anat Allg Path* 56:379–404
- Berr F, Eckel R, Kern F jr (1985) Plasma decay of chylomicron remnants is not affected by heparin-stimulated plasma lipolytic activity in normal fasting man. *J Lipid Res* 26:852–859
- Berr F, Kern F jr (1984) Plasma clearance of chylomicrons labeled with retinyl palmitate in healthy human subjects. *J Lipid Res* 25:805–812
- Brennkmeijer BJ, Stuyt PMJ, Demacker PNM, Stalenhoef AFH, Van't Laar A (1987) Catabolism of chylomicron remnants in normolipidemic subjects in relation to apoprotein E phenotypes. *J Lip Res* 28:361–370
- Carlson LA, Bottiger LE, Ahfeldt PE (1979) Risk factors for myocardial infarction in the Stockholm Prospective Study. *Acta Med Scand* 206:351–360
- Chung SH, Segrest JP, Smith K, Griffin FM, Brouillette CG (1989) Lipolytic surface remnants of triglyceride-rich lipoproteins are cytotoxic to macrophages but not in the presence of high density lipoprotein. A possible mechanism to atherogenesis? *J Clin Invest* 83:1363–1374
- Goldstein JL, Basu SK, Brown MS (1983) Receptor mediated endocytosis of low density lipoproteins in cultured cells. *Meth Enzymol* 98:241–260
- Goldstein JL, Brown MS (1983) Familial hypercholesterolemia. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS (eds) *The metabolic basis of inherited disease*. McGraw-Hill International Book C, New York, pp 672–712
- Grundy SM, Mok HYI (1976) Chylomicron clearance in normal and hyperlipidemic man. *Metab Clin Exp* 25:1225–1239
- Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH (1955) The distribution and clinical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human plasma. *J Clin Invest* 34:1345–1353
- Hazzard WR, Bierman EL (1976) Delayed clearance of chylomicron remnants following vitamin A-containing oral fat loads in broad β -disease (type III-hyperlipoproteinemia). *Metabolism* 25:777–801
- Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ (1980) Epidemiology as a guide to clinical decisions: The association between triglyceride and coronary heart disease. *N Eng J Med* 302:1383–1389
- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T (1979) Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. *Ann Intern Med* 90:85–91
- Krauss RM, Levy RJ, Fredrickson DS (1974) Selective measurement of two lipase activities in post heparin plasma from normal subjects and patients with hyperlipoproteinemia. *J Clin Invest* 54:1107–1124
- Morganroff J, Levy RI, Fredrickson DS (1975) The biochemical and genetic features of type III hyperlipoproteinemia. *Ann Intern Med* 85:158–164
- Nierenberg DW, Lester DC (1985) Determination of vitamin A and E in serum and plasma using a simplified clarification method and high-performance liquid chromatography. *J Chromatography* 345:275–284
- Redgrave TG (1984) Postprandial remnants and their relation to atherosclerosis. In: DeGennes JL, Polonovski J, Paoletti R (eds.) *Latent dyslipoproteinemias and atherosclerosis*. Raven Press, New York, pp 9–15
- Schneider WJ, Kovanen PT, Brown MS, Goldsetin JL, Utermann G, Weber W, Havel RJ, Kotite L, Kane JP, Innerarity TL, Mahley RW (1981) Familial dysbetalipoproteinemia. Abnormal binding of mutant apoprotein E to low density lipoprotein receptors of human fibroblasts and membranes from liver and adrenals of rats, rabbits and cows. *J Clin Invest* 68:1075–1085
- Sherrill BC, Innerarity TL, Mahley RW (1980) Rapid hepatic clearance of canine lipoproteins containing only the E apoprotein by high affinity receptor (identity with the chylomicron remnant transport process). *J Biol Chem* 255:1804–1807
- Sing CF, Davignon J (1985) Role of apolipoprotein E genetic polymorphism in determining normal lipid and lipoprotein variation. *Am J Hum Genet* 37:268–285
- Warnick CR, Mayfield C, Albers JJ, Hazzard WR (1979) Gel isoelectric focussing method for specific diagnosis of familial hypercholesterolemia type III. *Clin Chem* 25:279–284
- Weintraub MS, Eisenberg S, Breslow JL (1987) Dietary fat clearance in normal subjects is regulated by genetic variation of apolipoprotein E. *J Clin Invest* 80:1571–1577
- Weintraub MS, Eisenberg S, Breslow JL (1989) Human chylomicron metabolism. In: Windler E, Greten H (eds.) *Intestinal lipid and lipoprotein metabolism*. Zuckschwerdt, München, pp 162–167
- Weisgraber KH, Innerarity TL, Mahley RW (1982) Abnormal lipoprotein receptor-binding activity of human E apoprotein due to cysteine-arginine interchange at a single site. *J Biol Chem* 257:2818–2821
- Zilversmit DB (1979) Atherogenesis: A postprandial phenomenon. *Circulation* 60:473–483

Dr. E. Wieland
Abt. Klinische Chemie
Universitätsklinikum
Robert-Koch-Str. 40
W-3400 Göttingen, FRG