

Separatdruck

© 1990 Verlag Hans Huber, Bern

Abteilung für klinische Chemie der Universität Göttingen¹
und Institut für klinische Chemie der Ludwig-Maximilian-Universität München,
Klinikum Grosshadern²

Beschreibung einer besonderen Form von post- prandialer Hyperlipidämie: mögliche Ursache einer frühzeitigen koronaren Herzkrankheit

E. Wieland¹, A. K. Walli², P. D. Niedmann¹,
C. Lohstötter¹, A. Kraemer² und D. Seidel²

Zusammenfassung

Wir haben den Stoffwechsel postprandialer Lipoproteine bei vier männlichen Patienten untersucht, die frühzeitig (< 60 Jahre) an einer angiographisch gesicherten koronaren Herzkrankheit erkrankt waren. Alle hatten ein normales bis erniedrigtes Plasma- und Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C). Andere klassische Risikofaktoren fehlten ebenfalls. Im Vergleich zu drei gesunden männli-

chen Kontrollpersonen zeigte sich mit Hilfe des Vitamin-A-Fettbelastungstests eine verzögerte Klärung von Chylomikronen-Remnants. Da diese postprandialen Lipoproteine atherogen wirken können, lassen unsere Ergebnisse vermuten, daß dieser Defekt im Stoffwechsel der postprandialen Lipoproteine maßgeblich zur Entwicklung der koronaren Herzkrankheit bei den untersuchten Patienten beigetragen hat. Eine strenge diätetische Therapie konnte bis jetzt eine Progredienz der Krankheit verhindern.

Résumé: Description d'une forme particulière d'hyperlipémie postprandiale: cause possible d'une maladie cardiaque coronaire précoce

Nous avons examiné le métabolisme des lipoprotéines postprandiales chez quatre patients

mâles étant atteints précocement (<60 ans) d'une maladie cardiaque coronaire confirmée par angiographie. Tous avaient un cholestérol plasmatique et cholestérol des lipoprotéines à faible densité (LDL-C) normal ou bas. D'autres facteurs de risque classiques étaient également absents. En comparaison avec trois sujets de contrôle sains mâles on a démontré, à l'aide du test de provocation lipidique-vitamine A, une épuration retardée des résidus des chylomicrons. Comme ces lipoprotéines postprandiales peuvent avoir un effet athérogénique, nos résultats laissent assumer que ce défaut dans le métabolisme des lipoprotéines postprandiales a contribué de manière décisive au développement de la maladie cardiaque coronaire chez les patients examinés. Une thérapeutique diététique stricte a pu éviter jusqu'ici une progression de la maladie.

Summary: Report of a special form of postprandial hyperlipidemia: a possible cause of premature coronary heart disease

We have studied 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 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. Since these postprandial lipoproteins have been implicated in atherogenesis, we conclude that this defect contributed to the development of coronary heart disease in these patients.

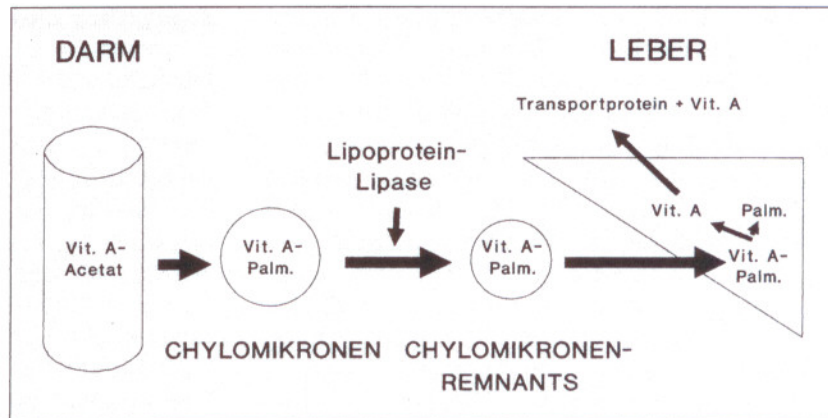
Einleitung

Die Bedeutung des Plasmacholesterins, besonders die des LDL-Cholesterins, für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit ist durch epidemiologische Studien (1), Tiermodelle (2) und vor allem durch die familiäre Hypercholesterinämie (3) bewiesen. Die Rolle triglyzeridreicher Lipoproteine als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit ist ungesichert (4). Mit der Nahrung aufgenommene Fette werden im Plasma zunächst als Chylomikronen transportiert. Durch die Einwirkung der endotelständigen Lipoproteinlipase entstehen triglyzeridärmere Partikel, sogenannte Chylomikronen-Remnants, die in der Leber verstoffwechselt werden (5). Die Aufnahme dieser Chylomikronen-Remnants in die Leber erfolgt über einen Chylomikronen-Remnant-Rezeptor, der Apolipoprotein E bindet (6). Eine atherogene Wirkung dieser Chylomikronen-Remnants ist nicht zuletzt wegen ihrer Bildung direkt an der Gefäßwand anzunehmen (7). Sie sind zytotoxisch und können durch Ablagerung ihres Cholesterins in der Arterienwand die Entwicklung atherosklerotischer Läsionen unterstützen (8, 9). Ein gesicherter Zusammenhang zwischen postprandialer Hyperlipidämie und Atherosklerose besteht bei der seltenen genetisch bedingten Hyperlipopro-

teinämie Typ III nach *Fredrickson*, bei der es zur Ausbildung von atypischen Very-Low-Density-Lipoproteinen (VLDL) mit Betamobilität in der Elektrophorese kommt. Patienten mit einer Hyperlipoproteinämie dieses Typs sind homozygot für den Apolipoprotein-E-Phänotyp 2 (E_{2/2}) und leiden vermehrt unter kardiovaskulären Erkrankungen (10). Bei normocholesterinämischen Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die andere Apolipoprotein-E-Phänotypen als E_{2/2} aufweisen, wurde den postprandialen Lipoproteinen als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit bisher keine Beachtung geschenkt. Wenn man berücksichtigt, daß sich der Mensch unserer westlichen Industrienationen täglich durchschnittlich 18 Stunden in einem postprandialen Zustand befindet, wird die Rolle dieser Lipoproteine in der Pathogenese der Atherosklerose möglicherweise unterschätzt.

Die Untersuchung des Stoffwechsels der triglyzeridreichen postprandialen Lipoproteine wird dadurch erschwert, daß es mit den herkömmlichen Methoden, wie der Lipoprotein-elektrophorese, den Fällungstechniken und der Ultrazentrifugation, nicht möglich ist, zwischen den endogen von der Leber gebildeten VLDL und den postprandialen Chylomikronen-Remnants zu unterscheiden. Um zu einer Aussage über das metabolische Schicksal postprandialer Lipoproteine in vivo zu gelan-

Abbildung 1 Schema des Vitamin-A-Transports vom Darm zur Leber. Vitamin A, als Azetat gegeben, wird als Vitamin-A-Palmitat reverestert in Chylomikronen und nach deren Spaltung durch Lipoproteinlipase in Chylomikronen-Remnants zur Leber transportiert. Freies Vitamin A wird in der Leber gespeichert und gelangt, bei Bedarf an ein Transportprotein gebunden, wieder in die Zirkulation.



gen, muß man diese Lipoproteine in einer geeigneten Weise markieren, damit sie von den posthepatischen VLDL unterschieden werden können.

Der Vitamin-A-Fettbelastungstest ist eine sensitive und spezifische Methode, um den Stoffwechsel postprandialer Chylomikronen und deren Remnants beim Menschen schonend zu verfolgen (11). Peroral – zusammen mit einer Fettmahlzeit – gegebenes Vitamin-A-Azetat wird nach seiner Resorption im Dünndarm hydrolysiert und in den Enterozyten bevorzugt mit Palmitinsäure reverestert. Das Vitamin-A-Palmitat gelangt dann in den Chylomikronen über die intestinalen Lymphbahnen ins Blut. Während der Hydrolyse der Chylomikronen zu Remnants bleiben die Vitamin-A-Ester im Kern der Chylomikronen-Remnants und werden zusammen mit diesen in die Leber aufgenommen (Abbildung 1). In der Leber werden die Ester erneut hydrolysiert, und das freie Vitamin A wird in Speichern abgelagert. Aus diesen Speichern gelangt Vitamin A nur in seiner freien Form an ein Transportprotein (retinolbindendes Protein), gebunden in die Zirkulation. Ein Transfer von Vitamin-A-Palmitat auf andere Lipoproteine findet im Plasma kaum statt (12). Dieses Verhalten macht Ester des Vitamins A zu einem idealen Marker, um den Stoffwechsel von Chylomikronen und deren Remnants in vivo zu untersuchen.

Wir haben mit dieser Methode bei vier Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzkrankheit und normalen oder sogar subnormalen Gesamt- und LDL-Cholesterin-Spiegeln die Klärung postprandialer Lipoproteine aus dem Plasma nach einer Fettbelastung untersucht. Als negative Kontrolle dienten drei

gesunde Normalpersonen, als positive Kontrolle eine Patientin mit Hyperlipoproteinämie Typ III (Apolipoprotein-E_{2/2}-Phänotyp), bei der eine verzögerte Klärung postprandialer Lipoproteine zu erwarten war.

Patienten und Methoden

Bei den Patienten handelte es sich um vier Männer im Alter von 45 bis 55 Jahren, bei denen frühzeitig eine koronare Herzkrankheit aufgetreten war. Patient 1 war ein 50jähriger Mann, der 1986 einen Herzinfarkt erlitten hatte. Die Koronarangiographie erbrachte den Befund einer koronaren Zweigefäßerkrankung. Patient 2 war ein 55jähriger Mann, der an einer koronaren Mehrgefäßerkrankung litt. 1985 und 1986 wurde bei ihm eine Bypassoperation durchgeführt. Patient 3, ein 54jähriger Mann, hatte 1979 einen Myokardinfarkt erlitten. Die Koronarangiographie ergab die Diagnose einer Mehrgefäßerkrankung. Patient 4 war ein 47jähriger Mann, bei dem die Diagnose einer koronaren Herzkrankheit 1985 durch eine Herzkatheteruntersuchung gestellt wurde. Im selben Jahr wurden daraufhin zwei arteriokoronare Venenbypässe angelegt. Bei den Kontrollpersonen handelte es sich um drei gesunde männliche Probanden im Alter von 25 bis 30 Jahren. Die Patientin mit dem Apolipoprotein-E_{2/2}-Phänotyp war 74jährig und litt ebenfalls an einer koronaren Herzkrankheit.

Alle Teilnehmer an dieser Untersuchung fanden sich morgens nach zwölfstündiger Nahrungskarenz in unserer Abteilung zu einer basalen Blutentnahme ein. Nach einem Sahnetrink (250 ml, 30 % Fett), der 300 000 IU Vitamin A enthielt, war keine Nahrungsauf-

nahme mehr erlaubt, ausgenommen kalorienfreie Getränke ohne Vitamin A. Blut wurde über 10 Stunden in zweistündlichen Intervallen aus einer Verweilkanüle entnommen. Eine letzte Blutentnahme erfolgte am nächsten Morgen nach 24 Stunden. Vitamin-A-Palmitat und freies Vitamin A wurden im Serum und nach sequentieller Ultrazentrifugation in Lipoproteinfraktionen mit HPLC nach einer etablierten Methode bestimmt (13). Chylomikronen wurden bei $d > 1,006$ g/ml, Chylomikronen-Remnants und VLDL bei $d < 1,019$ g/ml abgetrennt. Andere Untersuchungen im Serum der Teilnehmer wurden im Routinelabor unserer Abteilung in Göttingen durchgeführt. Die Aktivität der Lipoproteinlipase und der LDL-Rezeptoren in Fibroblasten wurden nach in der Literatur beschriebenen Methoden bestimmt (14, 15). Chylomikronen-Remnants der Patienten wurden *in vitro* unter der Verwendung von Rattenpostheparinplasma aus Chylomikronen hergestellt (16). Die Isolation von Rattenhepatozyten erfolgte nach einem etablierten Protokoll (17). Die Typisierung des Apolipoprotein-E-Phänotyps erfolgte durch isoelektrische Fokussierung nach Ultrazentrifugation des Plasmas in der VLDL-Fraktion (18).

Ergebnisse und Diskussion

Die klinischen und biochemischen Daten der Teilnehmer an dieser Untersuchung sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Sämtliche Parameter für die drei gesunden Probanden befanden sich im Normbereich. Keiner der Patienten oder der Kontrollen wies ein Apolipoprotein-E_{2/2}-Muster auf. Die LDL-Rezeptor-Aktivität war mit 80 bis 100 % bei allen Teilnehmern normal, ebenso die Lipoproteinlipaseaktivität (7,92 bis 11,03 $\mu\text{mol/ml/h}$).

Die vier Patienten mit koronarer Herzkrankheit waren im Gewicht und in den Fettstoffwechselfparametern mit jenen der Kontrollgruppe vergleichbar. Das Durchschnittsalter lag allerdings wesentlich höher, was aber keinen Einfluß auf den Stoffwechsel postprandialer Chylomikronen-Remnants hat (19). Das Gesamt- und das LDL-Cholesterin lagen bei den vier Patienten unter der Norm einer vergleichbaren Altersgruppe. Die HDL-Konzentrationen waren bei drei Patienten im Normbereich, bei Patient 4 erniedrigt (Tabelle 1). Eine verminderte HDL-Konzentration kann mit einer postprandialen Hyperlipidämie in Zusammenhang gebracht werden und zusätzlich ein atherogenes Risiko darstellen (20).

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	75	50	55	54	47
Geschlecht	m	w	m	m	m	m
Idealgewicht (%)	107 ± 11	111	106	128	113	113
Triglyzeride (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. ($\mu\text{mol/ml/h}$)	8,9 ± 2	9,3	9,7	7,9	11,0	8,4

* LPL = Lipoproteinlipase

Keiner der Patienten wies andere Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit, wie zum Beispiel eine Hypertonie, starkes Zigarettenrauchen oder einen Diabetes mellitus, auf.

Die Vitamin-A-Palmitat-Konzentration erreichte im Serum und in der Chylomikronenfraktion 4 bis 6 Stunden nach Einnahme des Sahnetrunks ein Maximum, in der Chylomikronen-Remnant-Fraktion nach 6 bis 8 Stunden. Die Zeitverzögerung ist zu erwarten, da die Remnants aus den Chylomikronen hervorgehen. Die maximale Vitamin-A-Palmitat-Konzentration in der Chylomikronenfraktion überstieg die der Chylomikronen-Remnant-Fraktion um das Drei- bis Vierfache. Dies weist darauf hin, daß es einen Eliminationsweg für die Chylomikronen geben muß, der vom Stoffwechselweg der Chylomikronen-Remnants unabhängig ist. Weder im Serum noch im Ultrazentrifugenunterstand ($d > 1,019$ g/ml) konnten wir signifikante Veränderungen des Spiegels von freiem Vitamin A feststellen. Im Serum fanden sich Werte zwischen 1,9 und 5,8 $\mu\text{mol/l}$, im Ultrazentrifugenunterstand ($d < 1,019$ g/ml) von 1,1 bis 3,3 $\mu\text{mol/l}$.

Um die Halbwertszeiten des Vitamin-A-Palmitats im Serum und in den Lipoproteinfraktionen zu berechnen, wurden die über den Zeitraum von 24 Stunden gemessenen Werte einer Regressionsanalyse unterzogen und als Funktion der Zeit nach dem Erreichen der maximalen Vitamin-A-Palmitat-Konzentration

aufgetragen. Tabelle 2 zeigt die so ermittelten Halbwertszeiten von Vitamin-A-Palmitat in Serum, Chylomikronen und Chylomikronen-Remnants aller untersuchten Personen. Die Werte für die Kontrollpersonen sind gemittelt. Es ist deutlich, daß bei den Kontrollen die Klärung des Vitamin-A-Palmitats aus dem Serum schneller erfolgt als bei allen Patienten. Die Patientin mit dem Apolipoprotein-E_{2/2}-Phänotyp zeigt eine deutlich verzögerte Elimination, wird aber von Patient 2 noch übertroffen.

Anders stellt sich die Situation in der Chylomikronenfraktion dar. Hier kann nicht von einem verzögerten Abklingen des Vitamin-A-Palmitats bei den Patienten gesprochen werden. Die Halbwertszeiten sind entweder nur unwesentlich länger als bei den gesunden Probanden oder sogar kürzer (Patienten 1 und 4). Dies entspricht einem intakten lipolytischen System, wie es sich bereits bei der Untersuchung der Lipoproteinlipase gezeigt hatte (Tabelle 1). Dieser Befund bedeutet auch, daß keine Unterschiede zwischen den Patienten und den Kontrollen hinsichtlich des oben postulierten Chylomikronen-Remnant-unabhängigen Stoffwechselwegs bestehen.

Auffällige Unterschiede zeigen die Abklingraten der Chylomikronen-Remnants zwischen Patienten und Kontrollen. Eine deutlich verzögerte Klärung der Chylomikronen-Remnants aus der Zirkulation zeigt sich für die der Apolipoprotein-E_{2/2}-Patientin, wie dies in der Literatur beschrieben ist (21). Aber auch die koronarkranken Patienten mit anderen Apolipoprotein-E-Phänotypen haben eine verlängerte Zirkulationszeit der Chylomikronen-Remnants. Die Halbwertszeiten sind, verglichen mit den Kontrollen, ungefähr doppelt so lang (Tabelle 2).

Unsere Untersuchung zeigt, daß es Menschen gibt, deren postprandialer Lipoproteinstoffwechsel deutlich von der Norm abweicht, ohne daß ein Apolipoprotein-E_{2/2}-Phänotyp vorliegt. Die Ergebnisse bestätigen Experimente mit gesunden normolipämischen Probanden, in denen andere Apolipoprotein-E-Phänotypen als E_{2/2} auch einen Einfluß auf die Geschwindigkeit der Klärung von Chylomikronen-Remnants aus dem Serum haben. Weintraub et al. berichten bei Apolipoprotein-E_{3/2}-Individuen über eine verzögerte Klärung, während Individuen mit einem E_{4/3}-Muster eher eine beschleunigte Klärung zeigen (22). Unser Patient 4 (Apolipoprotein-E_{4/3}-Phänotyp) zeigt zwar im Vergleich zu den gesunden Kontrollen eine verzögerte Klärung, hat aber von allen Patienten noch die kürzeste

Tabelle 2 Halbwertszeiten 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

Halbwertszeit. Dagegen weist Patient 3 (Apolipoprotein-E_{3/2}-Phänotyp) sogar eine noch längere Halbwertszeit auf als die E_{2/2}-Patientin (Tabelle 2).

Außer den eben beschriebenen qualitativen Veränderungen des Liganden muß es offensichtlich zusätzlich auch Defekte am Chylomikronen-Remnant-Rezeptor der Leber geben, da die vier von uns untersuchten koronarkranken Patienten unabhängig vom Apolipoprotein-E-Phänotyp insgesamt eine verlangsamte Chylomikronen-Remnant-Klärung aufweisen. Auch in vitro zeigten Chylomikronen-Remnants der Patienten hinsichtlich ihrer Aufnahme in isolierte Rattenhepatozyten weder im Vergleich zu den Kontrollen noch untereinander dramatische Unterschiede, die die In-vivo-Befunde erklären könnten (Daten nicht gezeigt).

Eine verzögerte Aufnahme von Chylomikronen-Remnants in die Leber kann möglicherweise zu einer Cholesterinverarmung führen, so daß gegenregulatorisch die Aktivität des LDL-Rezeptors erhöht wird. Bei unseren Patienten könnte dies eine Erklärung für die unter der Norm liegenden Serumcholesterin- und LDL-Cholesterin-Werte sein. Dieser Mechanismus würde einer Atherogenese aber entgegenwirken, so daß man im Fall unserer schwer herzkranken Patienten postulieren muß, daß tatsächlich die verlängerte Halbwertszeit der Chylomikronen-Remnants eine Rolle in der Pathogenese ihrer koronaren Herzkrankheit spielt. Als atherogene Mechanismen sind zum einen eine vermehrte Aufnahme der Chylomikronen-Remnants ins periphere Gewebe, vor allem in subendothelial liegende Makrophagen der Gefäßwände, und zum andern eine direkte zytotoxische Wirkung auf die Gefäßwände denkbar.

Schlußfolgerungen

Wir haben aus unseren Untersuchungen den Schluß gezogen, den betroffenen Patienten zu einer extrem niedrigen Fettaufnahme zu raten, um jede postprandiale Hyperlipidämie zu vermeiden. Diese Strategie hat bis jetzt dazu geführt, daß die vier beschriebenen Patienten und fünf weitere unter diesem Regime keine Progression ihrer koronaren Herzkrankheit zeigen. Kürzlich wurde der positive Effekt von mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf den postprandialen Lipidstoffwechsel publiziert (19). Eine mit Ω -6- oder Ω -3-Fettsäuren angereicherte Diät (P:S-Ratio 1,4) bewirkt sowohl insgesamt eine Verminderung der postprandialen Hyperlipidämie als auch eine Ver-

kürzung der Plasmahalbwertszeit der postprandialen Lipoproteine. Die Effekte der Ω -3-Fettsäuren waren dabei ausgeprägter als die der Ω -6-Fettsäuren. Wir selbst haben mit dieser Therapieform noch keine Erfahrungen sammeln können.

Aufgrund unserer Ergebnisse empfehlen wir bei allen Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit und normalen bis subnormalen Nüchterncholesterinwerten, bei denen sonst keine Risikofaktoren vorliegen, einen Vitamin-A-Fettbelastungstest durchzuführen, da hieraus die Diagnose einer verzögerten Klärung postprandialer Lipoproteine ermöglicht werden kann. Die Vorstellung, daß diese Situation zur Ablagerung des Cholesterins von Chylomikronen-Remnants in Arterien führen kann, rechtfertigt die vorgeschlagene cholesterinarme diätetische Therapie, die zudem einfach, nebenwirkungsfrei und offensichtlich effizient ist. Die normale Konzentration der Gesamtcholesterinwerte dieser Patienten ist selbstverständlich kein Argument gegen das Durchhalten einer solchen Diät.

Literatur

1. Kannel W. B., Castelli W. P., Gordon T.: Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspective based on the Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 20, 85–91, 1979.
2. Anitschkow N.: Über die Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinstase. *Beitr. Path. Anat. Allg. Path.* 56, 379–404, 1913.
3. Brown M. S., Goldstein J. L.: A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 232, 34–47, 1986.
4. Hulley S. B., Rosenman R. H., Bawol R. D., Brand R. J.: Epidemiology as a guide to clinical decisions: the association between triglyceride and coronary heart disease. *New Engl. J. Med.* 302, 1383–1389, 1980.
5. Grundy S. M., Mok H. Y. I.: Chylomicron clearance in normal and hyperlipidemic man. *Metab. Clin. Exp.* 25, 1225–1239, 1976.
6. Sherill B. C., Innerarity T. L., Mahley R. W.: 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, 1980.
7. Zilversmit D. B.: Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 60, 473–483, 1979.
8. Chung S. H., Segrest J. P., Smith K., Griffin F. M., Brouillette C. G.: 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, 1989.
9. Stender S., Zilversmit D. B.: Comparison of cholesterol ester transfer from chylomicrons and other

- plasma lipoproteins to aorta intima-media of cholesterol-fed rabbits. *Arteriosclerosis* 2, 493–499, 1982.
10. *Morganroth J., Levy R. I., Fredrickson D. S.*: The biochemical and genetic features of type III hyperlipoproteinemia. *Ann. Intern. Med.* 85, 158–164, 1975.
 11. *Hazzard W. R., Bierman E. L.*: Delayed Clearance of chylomicron remnants following vitamin-A-containing oral fat loads in broad- β disease (type III hyperlipoproteinemia). *Metabolism* 25, 777–801, 1976.
 12. *Berr F., Kern F. jr.*: Plasma clearance of chylomicrons labeled with retinyl palmitate in healthy human subjects. *J. Lipid Res.* 25, 805–812, 1984.
 13. *Nierenberg D. W., Lester D. C.*: 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, 1985.
 14. *Krauss R. I., Levy R. I., Fredrickson D. S.*: Selective measurement of two lipase activities in post heparin plasma from normal subjects and patients with hyperlipoproteinemia. *J. Clin. Invest.* 54, 1107–1124, 1974.
 15. *Goldstein J. L., Basu S. K., Brown M. S.*: Receptor mediated endocytosis of low density lipoproteins in cultured cells. *Meth. Enzymol.* 98, 241–260, 1983.
 16. *Walli A. K., Seidel D.*: Role of lipoprotein-X in pathogenesis of cholestatic hypercholesterolemia. Uptake of lipoprotein-X and its effect on 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase and chylomicron remnant removal in human fibroblasts, lymphocytes, and in the rat. *J. Clin. Invest.* 74, 867–879, 1984.
 17. *Berry M. N., Friend D. S.*: High yield preparation of isolated rat liver parenchymal cells. *J. Cell Biol.* 43, 506–520, 1969.
 18. *Warnick G. R., Mayfield C., Albers J. J., Hazzard W. R.*: Gel isoelectric focussing method for specific diagnosis of familial hyperlipoproteinemia type III. *Clin. Chem.* 25, 279–284, 1979.
 19. *Weintraub M. S., Eisenberg S., Breslow J. L.*: Human Chylomicron Metabolism. In: *Intestinal Lipid and Lipoprotein Metabolism*, E. Windler and H. Greten (Hrsg.), pp. 162–167, W. Zuckschwerdt Verlag, München, 1989.
 20. *Patsch J. R., Prasad S., Gotto A. M., Olivecrona G. B.*: Postprandial lipemia. A key for the conversion of HDL₂ into HDL₃ by hepatic lipase. *J. Clin. Invest.* 74, 2017–2023, 1984.
 21. *Weisgraber K. H., Innerarity T. L., Mahley R. W.*: Abnormal lipoprotein receptor binding activity of the human E apoprotein due to cysteine-arginine interaction at a single site. *J. Biol. Chem.* 257, 2818–2821, 1982.
 22. *Weintraub M. S., Eisenberg S., Breslow J. L.*: Dietary fat clearance in normal subjects is regulated by genetic variation in apolipoprotein. *E. J. Clin. Invest.* 80, 1571–1577, 1987.

Korrespondenzadresse: Dr. med. E. Wieland, Zentrum Innere Medizin, Abteilung Klinische Chemie, Robert-Koch-Straße 40, D-3400 Göttingen