

DESCRIPCION DE TRES CASOS CON HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO III

José G. Jiménez*, Marcos A. Vargas*, Rafael Trejos**
Ana G. Arauz*, Zulema Jiménez* y Luis D. Calzada**

Key Words: Hiperlipoproteinemia, Apoproteína E, Aterosclerosis Prematura.

RESUMEN

La hiperlipoproteinemia tipo III es una enfermedad genética caracterizada por hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y por la presencia en el plasma de lipoproteínas de muy baja densidad, enriquecidas en colesterol. Los pacientes con este padecimiento desarrollan xantomas tuberosos y aterosclerosis prematura.

En este informe se presenta tres casos de pacientes con hiperlipoproteinemia tipo III. En dos de ellos la hiperlipoproteinemia se manifestó en la infancia. El perfil de los lípidos y lipoproteínas y la electroforesis del plasma que mostró una banda ancha con movilidad prebeta fueron característicos de la hiperlipoproteinemia tipo III. El fenotipo de la apolipoproteína E (APO E), por medio de un foque isoléctrico, fue APO E2/2 en dos casos y APO E3/2 en el otro.

Se revisan las anomalías metabólicas asociadas a esta enfermedad así como el efecto de la intervención nutricional y farmacológica en los pacientes con esta enfermedad genética. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1987; 8(3):161-173].

INTRODUCCION

La hiperlipoproteinemia tipo III (HLP III) es una enfermedad genética poco frecuente, que se manifiesta generalmente en la edad adulta y se caracteriza por una elevación en la concentración plasmática de triglicéridos, colesterol y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en colesterol (3,7,15). Estas lipoproteínas migran en posición beta en la electroforesis en papel o agarosa, y se denomina B-VLDL (3, 7, 15). Los pacientes con esta enfermedad desarrollan xantomas tuberosos en diversas áreas del cuerpo incluyendo codos, dorso de las manos, rodillas y espalda (3, 7, 15). La presencia de depósitos de lípidos en las palmas de las manos, condición denominada xantocromía es-

triata palmaris, es una característica que virtualmente establece el diagnóstico clínico de esta enfermedad (3, 7, 15). La consecuencia más seria en HLP III es el desarrollo prematuro de aterosclerosis de las arterias coronarias y periféricas (3, 7, 15).

Los remanentes de quilomicrones y de VLDL en condiciones normales desaparecen de la circulación por medio de la interacción de la apoproteína E (APO E) presente en dichos remanentes, con receptores localizados en la membrana de los hepatocitos, que reconocen la APO E (3, 7, 9, 14, 15, 20). Existen varias isoformas de APO E, APO E2, APO E3, APO E4, que difieren entre sí por la sustitución de arginina por cisteína en ciertas posiciones de la molécula que participan en el reconocimiento de la APO E por el receptor hepático. APO E2 que tiene dos cisteínas, posee una reducida afinidad por esos receptores (3, 7, 14, 15, 20, 21). En consecuencia, los individuos con APO E2 tienden a acumular remanentes de quilomicrones y de VLDL en el plasma y desarrollan bajo ciertas circunstancias HLP III (3, 7, 15).

En este reporte, se describe tres casos de pacientes en una misma familia, con HLP III. En dos de los pacientes, la hiperlipoproteinemia se manifestó antes de los 15 años, lo que se considera un hecho poco frecuente. Además, uno de los casos presentó un fenotipo APO E2/3 sugiriéndose que en este paciente, la APO E3 podría ser no funcional o alternativamente la coexistencia de otra hiperlipoproteinemia primaria.

MATERIAL Y METODOS

Un paciente de 14 meses (caso índice) fue referido por hipercolesterolemia al Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional de Niños. La Historia familiar reveló que el padre y el abuelo también sufrían algún trastorno en el metabolismo de los lípidos, por lo que se invitó a participar a varios miembros de la familia a una evaluación que se llevó a cabo en la Unidad de Bioquímica y Nutrición y del INCIENSA.

Se practicó una historia clínica, examen físico, evaluación nutricional a cada sujeto estudiado.

* Unidad de Bioquímica y Nutrición, Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud. INCIENSA, Apartado 4, Tres Ríos, Cartago, Costa Rica.

** Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica.

La medición de la concentración plasmática de lípidos, lipoproteínas y de APO E se realizaron en el caso índice, en su padre y su abuelo. A la madre y a la abuela paterna del caso índice se les practicó todos los exámenes excepto el análisis de APO E.

A cada uno de los sujetos se les tomó una muestra de sangre venosa por venipuntura después de 12 horas de ayuno. La sangre se colectó en tubos al vacío que contenían 15 por ciento de EDTA, y el plasma se separó rápidamente por centrifugación a 2500 rpm durante 15 minutos en una centrifuga Beckman (Beckman Model J-21C centrifuge). El colesterol y triglicéridos se determinaron en plasma, utilizando métodos enzimáticos (Weininger laboratorios, siguiendo técnicas establecidas (12, 13, 18). La concentración del colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (col HDL) se midió en el sobrenadante después de precipitar las lipoproteínas que contienen APO B con ácido fosfotungstic-manganeso, cuando la concentración de triglicéridos era menor de 400 mg/dl. La concentración del colesterol en las lipoproteínas de baja densidad se calculó por medio de la fórmula de Friedwal (18).

La electroforesis de plasma se realizó en placas de agarosa como se ha descrito previamente (11).

La separación de las VLDL se realizó por ultracentrifugación (12). En breve 13 ml. de plasma fueron colocados en tubos Beckman de ultra-centrifugación los que se centrifugaron durante 18 horas a 15°C, a la densidad del plasma ($d=1.006\text{g/ml}$), y utilizando un cortador Beckman se obtuvo la fracción superior que corresponde a VLDL. Esta fracción se lavó por medio de una segunda ultracentrifugación a la misma densidad. La fracción VLDL se delipidó con cloroformo-metanol (2:1) y el extracto proteico se empleó para analizar las isoformas de APO E por medio de enfoque isoeléctrico (12).

RESULTADOS

La Figura 1 ilustra la genealogía de la familia. El Cuadro 1 muestra las principales características clínicas de los pacientes.

El caso índice (IV-1) tenía 14 meses al momento de la evaluación y se encontraba sano. En tres ocasiones se demostró hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en muestras de plasma tomadas después de 12 horas de ayuno.

El padre III 1 de 30 años, se encontraba asintomático.

El diagnóstico de hipertrigliceridemia se realizó a la edad de ocho años, asociado con el desarrollo de xantomas. En esa oportunidad, se inició el tratamiento con Atromid S. El tratamiento ha sido interrumpido en varias ocasiones y durante los seis meses previos a la evaluación actual, seguía una dieta libre (3307 Kcal, con la siguiente composición: 75.5% de hidratos de carbono, 10.8% de proteína, 13.6% de grasa, con P/S = 0.2) y no tomaba el tratamiento médico. El paciente no tenía evidencia clínica de disfunción tiroidea o enfermedad cardiovascular, pero estaba moderadamente obeso. La Figura 2 ilustra los múltiples xantomas en codos, manos y xantocromía estriada palmaris observados en este paciente durante la evaluación original. La concentración plasmática de colesterol y triglicéridos se encontraba marcadamente elevada como se ilustra en el Cuadro 2. La radiografía de tórax y el electrocardiograma de reposo estaban normales.

A este paciente se le prescribió una dieta de restricción de acuerdo a la metodología de intervención nutricional de la Unidad de Bioquímica y Nutrición del INCIENSA (1) y después de un mes de control nutricional, reinició el Atromid S a dosis de 1500 mg diarios. La figura 3 ilustra la concentración inicial de colesterol y triglicéridos y los cambios observados en los lípidos durante los primeros cuatro meses de tratamiento. La primera muestra de plasma obtenida de este paciente tenía una capa cremosa de quilomicrones, que no fue observada en las siguientes muestras.

El abuelo (II-2) tenía 63 años. El diagnóstico de hipertrigliceridemia se realizó a la edad de 30 años cuando presentaba xantomas tuberosos y por la descripción de éstos, es probable que también tuviese xantoma estriada palmaris. Este paciente fue moderadamente obeso a la edad de 30 años pero logró reducir de peso y toma 1500 mg de Atromid S regularmente desde el momento del diagnóstico de la hiperlipoproteinemia. La concentración de colesterol y triglicéridos ha estado dentro de límites normales (10) desde hace varios años (exámenes realizados en el Hospital de Liberia) y también durante la evaluación actual (Cuadro 2). Este paciente se encuentra asintomático, no tiene disfunción tiroidea ni es diabético, y los xantomas desaparecieron cuando normalizó la hiperlipoproteinemia. La madre del caso índice y su abuela paterna se encontraban en buen estado de salud. La madre tenía el perfil de lípidos y lipoproteínas normal. La abuela era obesa, desconocía antecedentes familiares de cardiopatía isquémica o hiperlipoproteinemia. En esta paciente se de

mostró hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia moderadas, cuya causa podría estar en relación a obesidad.

El Cuadro 2 ilustra la concentración de lípidos y lipoproteínas de los pacientes durante la evaluación actual.

La Figura 4 muestra la migración electroforética del plasma y sus fracciones obtenidas por ultracentrifugación, y la Figura 5 el análisis de la APO E por medio de enfoque isoeléctrico en los casos II-1, III-1 y IV-1.

DISCUSION

La HLP III es una enfermedad del metabolismo de las lípidos caracterizada por la acumulación de remanentes de quilomicrones y de lipoproteínas de muy baja densidad, ricas en colesterol denominados B-VLDL (3, 7, 15). Estos pacientes desarrollan xantomas tuberosos y aterosclerosis prematura.

El padre (caso III-1) y el abuelo (caso II-1) y el abuelo (caso II-1) habían sido tratados por hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia durante varios años; el padre en forma irregular desde los ocho años de edad, y el abuelo constantemente desde la edad de 30 años cuando desarrolló los xantomas.

El diagnóstico de HLP III se estableció por la presencia de xantomas, el perfil de lípidos y la banda ancha o pre-beta en la electroforesis del plasma (Figura 4). Esta banda corresponde a la presencia de remanentes de quilomicrones y de VLDL, que no son captados por los hepatocitos debido a la reducida afinidad de la APO E2 por los receptores que reconocen dicha proteína en la membrana de las células hepáticas. La acumulación de remanentes de VLDL en estos pacientes persiste a pesar de que la concentración de lípidos se haya normalizado, como se demuestra en el caso II-1.

En el caso índice (IV-1) el diagnóstico de hiperlipoproteinemia se realizó a la edad de 14 meses al demostrarse en forma repetida hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia y una banda ancha en la electroforesis de plasma (Figura 4). En este caso no se encontró xantomas tuberosos o xantocromía estriata palmaris, y no era esperable la presencia de enfermedad vascular por la edad del paciente. La historia familiar del niño, fue un elemento fundamental en el diagnóstico de la hiperlipoproteinemia a tan temprana edad. La mayoría de los casos de HLP III presentan un fenotipo APO E2/2 (homocigota) (2, 3, 7, 14, 15, 21) demostrado por medio de la técnica de enfoque isoeléctrico (12). En dos de los casos

(II-1 y III-1), el análisis de la fracción proteica de las VLDL, por medio de esta técnica, demostró una única banda que correspondía a APO E2 (Fig 5). Por el contrario, el caso índice (IV-1) tenía un fenotipo APO E2/E3.

La expresión de HLP III asociada al fenotipo E3/3 fue demostrada por Havel et al (8) en una familia de origen centroamericano. La HLP III con el fenotipo E2/3 como se presenta en el caso IV, podría explicarse por la existencia de una mutación en el APO E3 en algún residuo de aminoácido que reduzca la afinidad de la APO E por el receptor en los hepatocitos, pero que mantenga la migración electroforética correspondiente a APO E3. La heterogeneidad en las mutaciones de APO E que se asocian a la HLP III ha sido demostrado con anterioridad (5) y este caso podría ser un ejemplo más.

Alternativamente, podría sugerirse la coexistencia de otra hiperlipoproteinemia primaria (16) que explique la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia observada en el caso IV-1. La sobreproducción de lipoproteínas (6) o la deficiencia en la degradación de ellas (4, 16) podrían representar una carga excesiva a los mecanismos por los cuales las VLDL son aclarados del plasma por medio del receptor de APO E en los hepatocitos, y de esta forma, explicar la presencia de una banda ancha en la electroforesis de plasma presente en el caso IV-1. Cualquiera que fuese la explicación de la hiperlipoproteinemia en el caso IV-1, la normalización del perfil de lípidos y lipoproteínas es de gran importancia, puesto que el riesgo de aterosclerosis es elevado en presencia de estas anomalías metabólicas (19).

Aunque la frecuencia con que se presenta el fenotipo APO E2 es de 1 por ciento en las poblaciones, la expresión de la enfermedad ocurre raramente (3, 7, 14, 15). La presencia de APO E2, en combinación con factores tales como la obesidad, la diabetes mellitus, el hipotiroidismo o la deficiencia estrogénica (3, 7, 14, 15), son necesarios para que ocurran las manifestaciones clínicas de la hiperlipoproteinemia. La HLP III generalmente se manifiesta en la edad adulta (3, 7, 14, 15): sin embargo, se han descrito casos en adolescentes. En el caso índice y en el padre, las manifestaciones clínicas de HLP III hicieron su aparición a la edad de 14 meses y ocho años respectivamente, y en ellos no existían condiciones predisponentes como diabetes mellitus o hipotiroidismo. Este hecho, poco frecuente, sugiere que en esta familia puede existir otra hiperlipoproteinemia concomitante como se ha sugerido previamente en esta discusión, descrito por Marien et al (16).

En el caso III-1 se demostró concentraciones marcadamente elevadas de lípidos y lipoproteínas. El deterioro su estado metabólico se reflejó por la presencia de xantomas y la elevación marcada de triglicéridos, colesterol y por el aspecto cremoso del plasma, que se explica por la presencia de remanentes de quilomicrones (11, 17) (Cuadro 2). La respuesta a la intervención nutricional y el efecto del Atromid-S en la concentración de lípidos fue muy notoria (Figura 3), aún sin que el peso del paciente cambiara (86 a 85 Kg). Sin embargo, la normalización en la concentración elevada de lípidos no se ha alcanzado aún después de un período de 4 meses. Se espera que al reducir de peso los efectos de la intervención nutricional y farmacológica, se logren normalizar la hiperlipoproteinemia y los xantomas desaparezcan como ocurrió en el caso II-1.

El abuelo (caso II-1) ha tenido control médico permanente durante los últimos 30 años, redujo de peso y con el empleo de Atromid S ha mantenido concentraciones de lípidos dentro de la

normalidad. Es interesante señalar que este paciente de 63 años no presenta manifestaciones sugerentes de cardiopatía isquémica o enfermedad vascular periférica, como es común observar en pacientes con HLP III que no tienen un control metabólico adecuado.

Este reporte ilustra algunas características poco usuales de la HLP III familiar. Un paciente presentó un fenotipo APO E2/3 postulándose que la isoforma E3 en este caso podría ser no funcional. En segundo lugar, la edad a la cual se presentaron las manifestaciones clínicas fue, en dos casos, muy temprana y en ausencia de factores ambientales conocidos que favorecen la expresión de HLP III. Estos hechos sugieren que en esta familia podría existir otra hiperlipoproteinemia primaria. Finalmente, se documenta que el control metabólico en pacientes con HLP III se alcanza con relativa facilidad (Caso II-1) y que es posible prevenir las complicaciones vasculares usualmente observadas en pacientes con esta enfermedad genética.

CUADRO 1

**PRINCIPALES CARACTERISTICAS
CLINICAS DE LOS SUJETOS ESTUDIADOS**

CASOS	EDAD (años)	SEXO	PESO (Kg)	IMC (Kg/m²)	XANTOMAS	CI
II-1	63	M	66.9	24.1	NO	NO
II-2	62	F	66.2	29.6	NO	NO
III-1	30	M	85.4	27.5	SI	NO
III-2	30	F	50.0	21.0	NO	NO
IV-1	1.2	M	11.0	16.0	NO	NO

IMC = índice de masa corporal (Kg/m²).

CI = cardiopatía isquémica.

CUADRO 2

**CONCENTRACION DE LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS
DURANTE LA EVALUACION INICIAL**

CASOS	Colesterol (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	COL LDL* (mg/dl)	COL HDL* (mg/dl)
II-1**	231	180	157	38
II-2	246	199	176	30
III-1	736	878	–	–
III-2	155	151	87	38
IV-1***	237	172	186	17

* Col HDL= colesterol en las lipoproteínas de baja densidad.

*Col HDL= colesterol en las lipoproteínas de alta densidad.

**Paciente recibe Clofibrate 1500 mg diarios y tiene peso normal.

***La concentración de colesterol y triglicéridos en caso IV-I están sobre el percentil 75 para la edad el sexo.

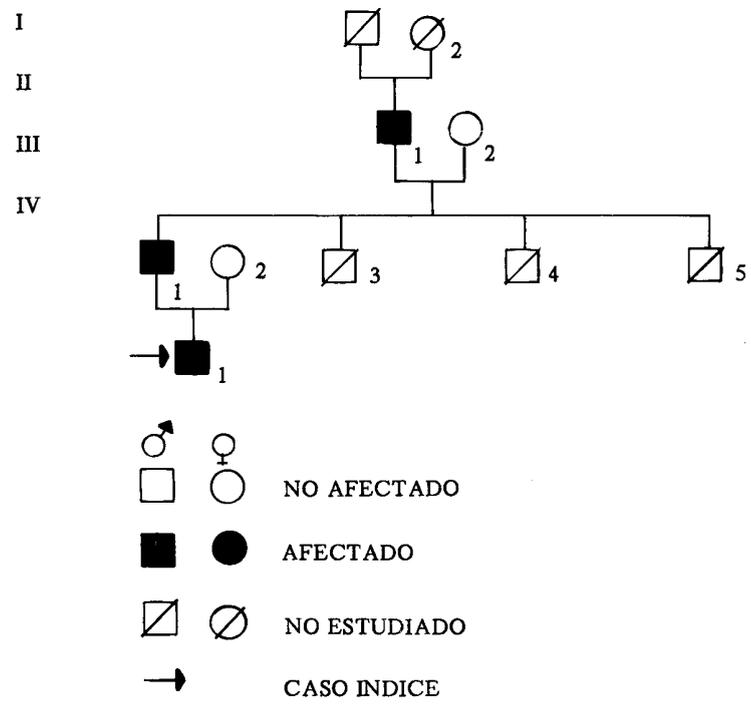


Fig. 1. Genealogía de la familia con Hiperlipoproteinemia tipo III.

Xanto Cromía Estriata Palmaris

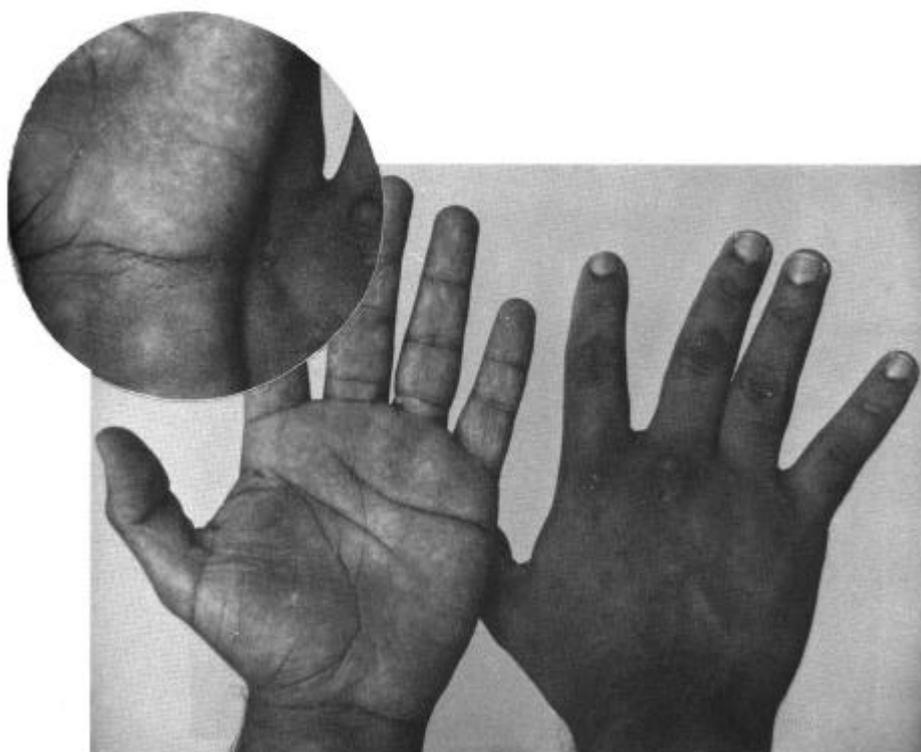


Fig. 2. Xantomas tuberosos y Xantocromía estriata palmaris en caso III-1, durante la evaluación inicial.



Xantomas Tuberosos

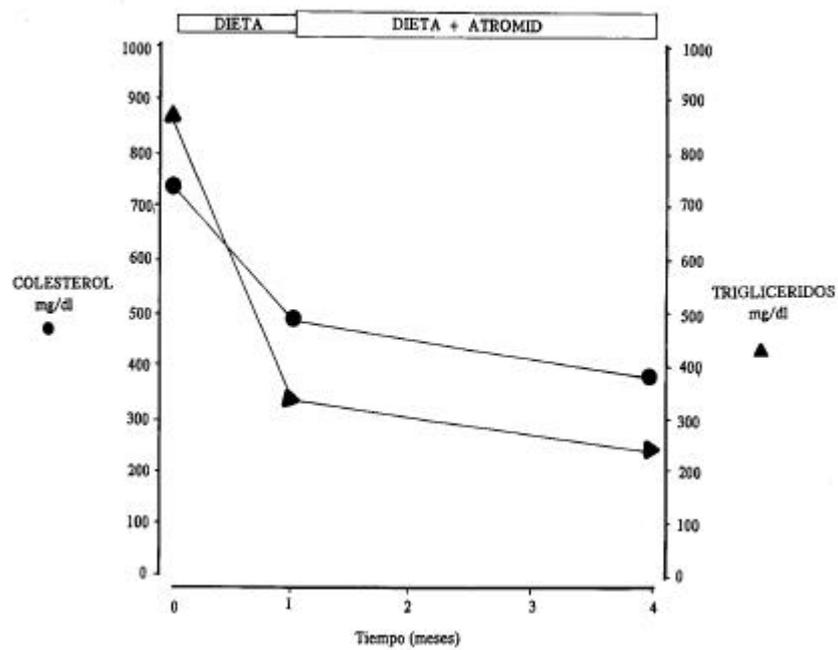


Fig. 3. Efecto de la intervención nutricional y farmacológica sobre la concentración de sérica de colesterol y triglicéridos en el caso 111-1.

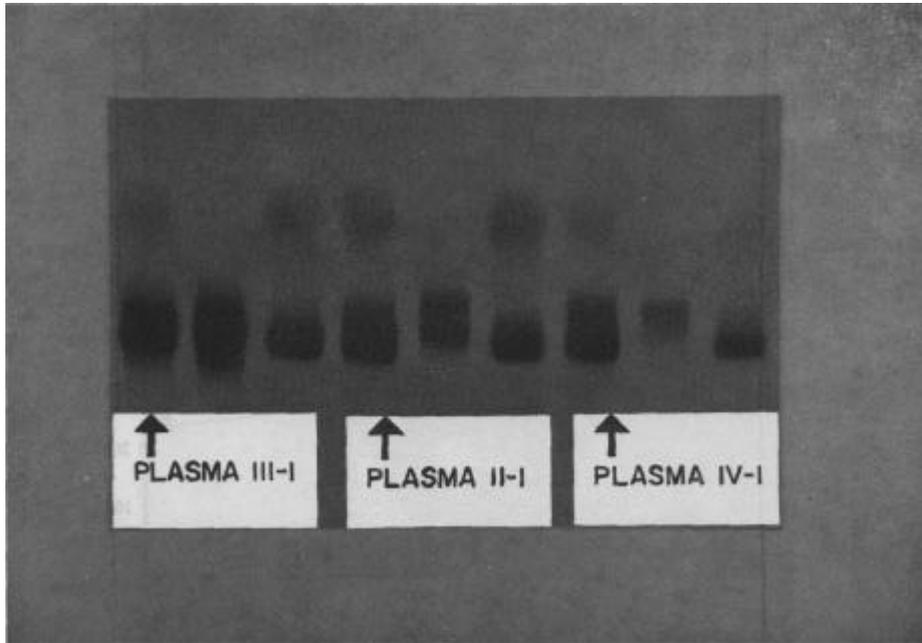


Fig. 4. Electroforesis en agarosa de plasma y de sus fracciones obtenidos por ultracentrifugación preparativa a densidad 1.006 g/ml. La primera electroforesis de cada serie de tres, corresponde a la muestra de plasma; la segunda a la fracción de densidad \approx 1.006 g/ml (VLDL) y la tercera a la fracción $>$ 1.006 g/ml. La muestras corresponden a los casos III-1, II-1 y IV-1 de izquierda a derecha, respectivamente.

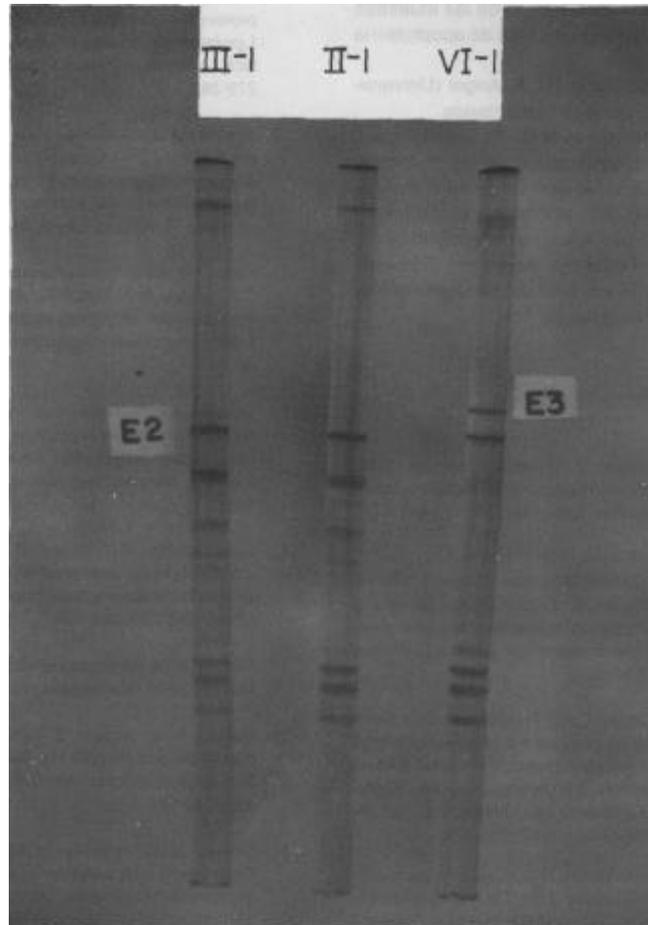


Fig. 5. Análisis de las isoformas de Apoproteína E (APO E) por medio de enfoque isoeléctrico en gels de duodecil sulfato de sodio.

Las muestras corresponden a los casos III-1, II-1 y IV-1. Los dos primeros casos son homocigotos por APO E, al tener una única banda de APO E2 (Fenotipo E2). El tercer caso (IV -1) es heterocigoto pues muestra un fenotipo E2/E3.

AGRADECIMIENTO

Se reconoce la colaboración del Sr. Marco T. Rojas N. y la Sra. Lissette Durán I. (INCIENSA) en la recolección de la historia nutricional y de la Dra. B. Fong (Universidad de Toronto) por su colaboración en la preparación de las muestras para el análisis de los Isoformas de apoproteína E.

Finalmente agradece al Dr. A. Angel (Universidad de Toronto) por sus comentarios.

Especial agradecimiento al Dr. P. Connell quien hizo posible la determinación de los isoformas de apoproteína E en el laboratorio de investigación de Lípidos (LRC Laboratory) en Toronto.

Este estudio fue parcialmente financiado por la Universidad de Toronto a través del Convenio entre el INCIENSA y el Instituto de Ciencias Médicas de la Universidad de Toronto.

BIBLIOGRAFIA

1. Arauz, A.G.; Jiménez, Z.; Durán, L.; Rojas, M.; Jiménez, J.G. Intervención nutricional en pacientes hiperlipoproteinemias. *Rev. Cost. Cienc. Med.* 1988; 8 (2): en prensa.
2. Breslow, J.L.; Zannis, V.I.; San Giacomo, Th. R.; Third, J.L.H.; Tracey, T.; Glueck Ch. Jo. Studies of familial type III hyperlipoproteinemia using as a genetic marker the apo E phenotype E2/2. *J Lipid Res.* 1982. 23: 1224-1235.
3. Brown, M.S.; Goldstein, J.L.; Fredrickson, D.S. Familial type 3 hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). in: *The metabolic basis of inherited disease* 5th edition, Stanbury. J.B.: Wyngaarde. J B.; Frederickson, D.S.; Goldstein, J.L.; Brown, J.S. editors. McGraw-Hill, New York. 1983; 655-671.
4. Goldstein, J.L and Brown, M.S. Familial hypercholesterolemia. in: Stambry J.B., J.B. Wyngaarden, D.S. Frederickson, J.L. Goldstein and M.S. Brown (Eds) *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 5th ed. McGraw-Hill Book Company New York. 1983. 672-730.
5. Gregg, R.E.; Ghiselli, G.; Brewer, B. Apolipoprotein E Bethesda: A new variant of apolipoprotein E associated with type III hyperlipoproteinemia. *J. Clin Endo Metab.* 54: 969-974.
6. Grundy, M.S.; Chait, A.; Brunzell, J.D. Familial combined hyperlipidemia workshop. *Arteriosclerosis* etc. 1987; 7:2-3-207.
7. Havel, R.J. Familial dysbetalipoproteinemia. New aspects of pathogenesis and diagnosis *Med. Clin. North Am.* 66: 441-454.
8. Havel, R.J.; Kotite, L.; Kane, J.P.; Tun, P.; Bersot, Th. Atypical familial dysbetalipoproteinemia associated with apolipoprotein phenotype E3/3. *J Clin Invest.* 1983; 72:379-387.
9. Innerarity, Th. L.; Hui, D.Y.; Bersot Th. P.; Mahley, R.W. Type III hyperlipoproteinemia: A focus on lipoprotein receptor-apolipoprotein E2 interactions. in *Lipoprotein deficiency syndromes*. Angel, A.; Frolich, J. editors, Plenum Press, New York. 1986; 272.288.
10. Jiménez, J.G.; Castro, V.; Piza, J; Diaz, G.; Valverde, P.; Diaz, C. Colesterol y triglicéridos en la población costarricense: Interpretación de los resultados obtenidos en la Encuesta Nacional de Nutrición de 1982. *Rev. Cost. Cienc. Med. (en prensa)*.
11. Kane, J.P.; Cien, G.Ch.; Hamilton, R.L; Hardaman, D.A.; Malloy, M.J.; Havel, R.J. Remnants of lipoproteins of intestinal and hepatic origen in familial dysbetalipoproteinemia *Arteriosclerosis* 1983; 3: 47-56.
12. Lipid Research Clinics Program. *Manual of laboratory operations lipid and lipoprotein analysis*. USA. Dep. Health and Human Services. Publit Health Services National Institutes off Health. Revised 1982.
13. Lopez-Virella, M.F.; Stone, P.; Ellis, P.; Colwell, J.A. Cholesterol determination in high density lipoprotein separated by three different methods. *Clin Chem* 1977; 23: 882-884.
14. Mahley, R.W. Apolipoprotein E and cholesterol metabolism. *Klin Wochenschr.* 1983; 61:225-232.
15. Mahley, R.W.; Angelin, B Type III hyperlipoproteinemia. Recent insights into the genetic defects of familial dysbetalipoproteinemia. *Adv. Intern Med.* 1984; 29:385-411.
16. Marien, J.J.C.; Hulsman, H.A.M.; van Gent, C.M. On a family with coexistence of phenotypes II and III hyperlipoproteinemia. *Acta Med Scand* 1974; 196:149-153.
17. Milene, R.W.; Weech, P.K.; Blanchette, L; Davignon, J.; Alaupovic, P.; Marcel, Y.L. Isolation and caracterizacion of apolipoprotein B-48 and B-100 very low density lipoproteins from type III hyperlipoprotein subjects. *J. Clin Invest.* 1984; 73:816-823.
18. Naito, H.K. Realibility of lipid and lipoprotein testing (1). *Am. J. Cardiol.* 1985; 56: 6j-8j.
19. Newman WP, Freedman DS, Woors AW, Gard PD, Srinavan SR, Cresanta J.L.; Williamson, G.D.; Webber, L.S.; Berenson. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: Bogalusa Heart Study. *N. Engl J Med* 1986: 314:138-144.

20. Rall, S.C.; Weisgraber, K.H.; Innerarity, Th. L.; Mahley, R.W. Identical structural and receptor binding defects in apolipoprotein E2 in hypo-, normo- and hypercholesterolemic dysbetalipoproteinemia. *J Clin Invest.* 1983; 71: 1023-1031.

21. Utermann, G. The apoE-system: Genetic control of plasma lipoprotein concentration. 1986; 261-272. In: *Lipoprotein deficiency syndromes*. Angel. A.; Frolich, J. editors, Plenum Press, New York.