

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

## Pancreatitis e hipertrigliceridemia

**Dr. Antonio Rollán Rodríguez**  
*Instructor de Medicina*  
*Departamento de Gastroenterología*

**Dr. Flavio Nervi Oddone**  
*Profesor Titular de Medicina*  
*Departamento de Gastroenterología*

**Dr. Sergio Guzmán Bondik**  
*Profesor Adjunto de Cirugía*  
*Departamento de Gastroenterología*

En los últimos 10 años el Departamento de Gastroenterología ha desarrollado una línea de investigación destinada a aclarar la importancia y patogenia de la asociación entre la pancreatitis aguda (PA) y alteraciones en el metabolismo de los lípidos. En este artículo se discutirán los fundamentos teóricos, la información obtenida y las posibles consecuencias clínicas de los resultados que se han obtenido a lo largo de estos estudios.

### ETIOPATOGENIA DE LA PANCREATITIS AGUDA

Como se discutió en el artículo correspondiente, la PA es una enfermedad de causa desconocida. Su asociación con algunas condiciones patológicas, tales como litiasis biliar y alcoholismo, se basa en datos epidemiológicos, pero, a pesar de múltiples hipótesis desarrolladas en los últimos años, no existe claridad en los mecanismos patogénicos responsables del daño pancreático (1).

Actualmente, la hipertensión dentro del conducto pancreático es el mecanismo más comúnmente aceptado como desencadenante de la PA asociada a litiasis biliar. Ya sea como consecuencia de la impactación de un cálculo en la ampolla de Vater, o del espasmo y/o edema causados por el paso traumático de los cálculos a través de ella, la hipertensión ductal consecuente llevaría a la extravasación de jugo pancreático hacia el parénquima de la glándula, donde se iniciaría el proceso autolítico, primero sobre las células adiposas intersticiales, provocando inflamación y edema, y luego sobre las células acinares, con liberación de más enzimas y el desencadenamiento de una necrosis extensa del órgano (2). Un mecanismo similar participaría en la patogenia de la pancreatitis alcohólica. La hipertensión intraductal sería causada por la contracción del esfínter de Oddi, a lo que se agregaría una estimulación de la secreción pancreática, ambos debidos al alcohol. Existen pocos modelos experimentales de PA que permitan la adecuada confirmación de esta hipótesis, y muchos de ellos no parecen tener demasiada similitud con lo observado clínicamente en el hombre.

### PANCREATITIS AGUDA E HIPERTRIGLICERIDEMIA

Ya se ha hecho notar que la asociación entre hipertrigliceridemia y PA despierta un especial interés, debido a su aparente mayor predictibilidad cuando se la compara con el alcohol o la litiasis biliar. Como ya analizamos, sólo una minoría de aquellos con estas

últimas enfermedades desarrollará una PA, mientras que cuando el nivel de triglicéridos (TG) supera cierto límite (aproximadamente 1.000 mg/dl), la probabilidad de presentar episodios recurrentes de PA se hace muy importante.

La asociación de algunas hiperlipidemias y PA fue observada desde hace bastante tiempo (3) y se fundamenta en consideraciones epidemiológicas similares a las que permiten relacionar la PA con la litiasis biliar o el alcohol. Las observaciones iniciales se referían a pacientes con hipertrigliceridemias masivas, como las que se ven en las hiperlipidemias tipos I o V de Fredrikson, en los que se observan crisis de PA a repetición, que comienzan a temprana edad y que sólo cesan al disminuir los niveles de TG en el plasma. Posteriormente se ha identificado a un grupo de enfermos con hipertrigliceridemias más moderadas, en los que la PA puede ser la primera manifestación clínica que lleva al descubrimiento de una alteración en el metabolismo lipídico. Si bien inicialmente se planteó que estas alteraciones eran transitorias (4) y secundarias al daño pancreático (3), estudios posteriores han demostrado su persistencia (5, 6), por lo que actualmente se piensa más bien que se trata de alteraciones metabólicas preexistentes (7).

La hipertrigliceridemia se ha encontrado con una frecuencia fluctuante de 4% a 53% en diversas series de pacientes con PA (8-10), pero una estimación razonable es que aproximadamente un 20% de los pacientes con PA presentan una hipertrigliceridemia en ayunas de cuantía variable (11-13). No discutiremos aquí las implicancias clínicas de esta asociación, pero es importante hacer notar que un porcentaje alto de este subgrupo de pacientes se presenta con valores de amilase y amilasa falsamente normales (12), lo que puede causar dificultades diagnósticas.

Para unir en una vía patogénica común las diversas enfermedades que se asocian con la PA, incluyendo las alteraciones en el metabolismo de los TG, es posible plantear el siguiente modelo: la obstrucción al flujo pancreático origina un reflujo de enzimas activadas a los capilares periacinares, especialmente lipasa (que a diferencia de las otras enzimas, es producida en su forma activa), mientras la hipertrigliceridemia aporta el sustrato del cual se liberarían ácidos grasos libres, los que por sus características detergentes tendrían efecto citotóxico por daño de la membrana celular (14,15), iniciando el fenómeno patológico propio de la enfermedad: la necrosis.

Una elevada concentración plasmática de TG, como puede ocurrir en la hiperlipidemia tipo I o después de la ingesta exagerada de alcohol, sería capaz de generar suficientes ácidos grasos libres en el microambiente periacinar como para desencadenar el daño tisular, incluso en presencia de flujo pancreático normal. Lo mismo ocurriría al existir una obstrucción muy importante al flujo pancreático,

secundaria, por ejemplo, a un cálculo enclavado en la ampolla de Vater, en que la gran cantidad de enzimas activadas que fluyen al capilar periacinar generarían suficientes ácidos grasos libres, incluso con niveles normales de TG en el plasma. La hipótesis se muestra en forma gráfica en la Figura 1.

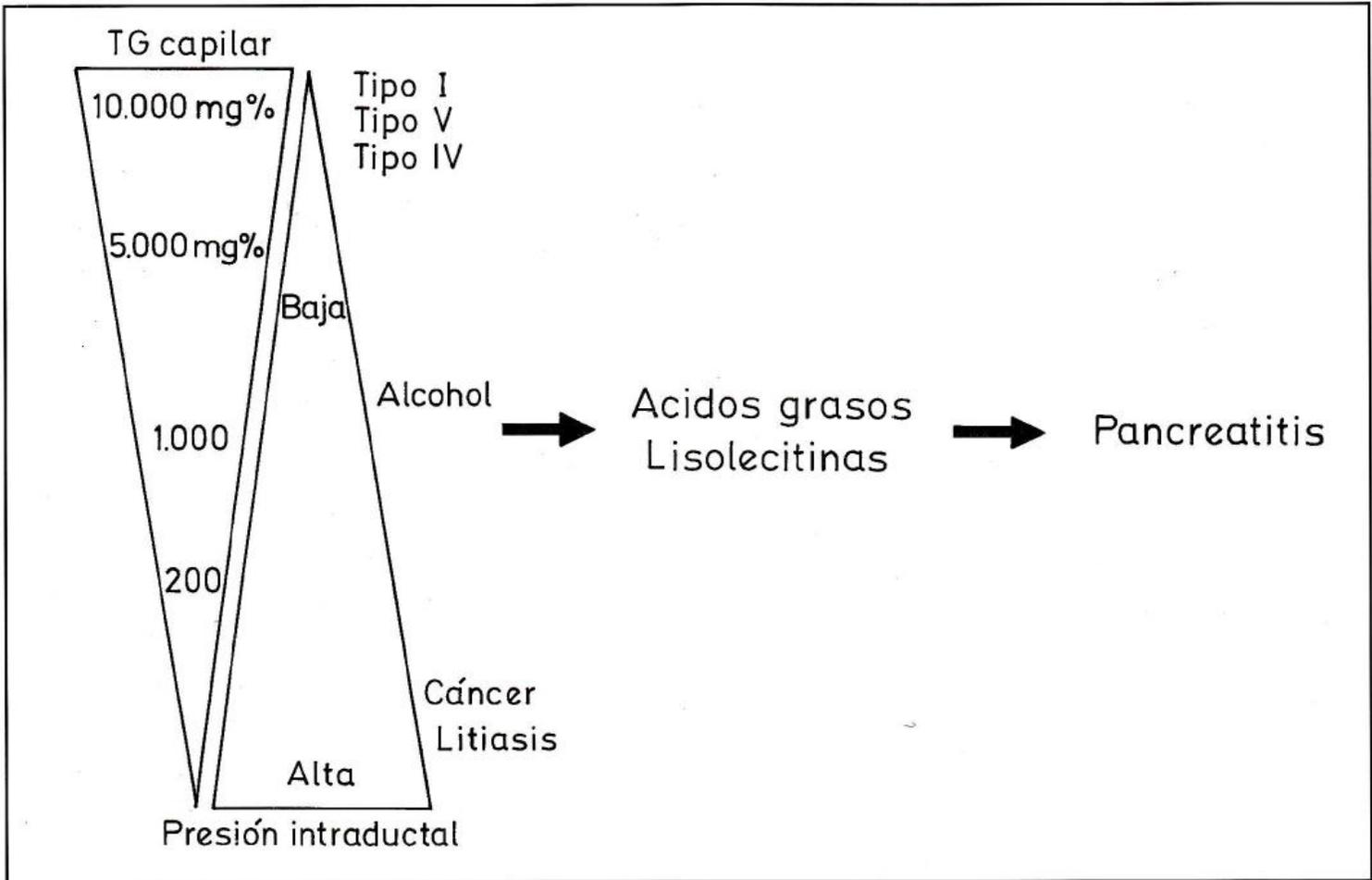


Figura 1. Se ilustra la relación potencialmente sinérgica entre dos de los factores que se asocian a pancreatitis aguda. El efecto tóxico de los triglicéridos y sus metabolitos sobre la célula pancreática se ha confirmado en preparaciones de acino aislado de ratas (32).

La primera etapa de nuestra investigación estuvo destinada a precisar, en un grupo no seleccionado de pacientes con PA, la frecuencia con que se podían detectar alteraciones en el metabolismo lipídico (13). Se incluyeron 52 pacientes con PA, hospitalizados en nuestro Hospital Clínico, que fueron estudiados al menos seis meses después de su recuperación. Treinta y tres tenían colelitiasis y seis ingesta alcohólica significativa. Se determinó el nivel de TG plasmáticos en ayunas, y los que tenían niveles normales fueron sometidos a una carga oral de grasa, con el fin de poner en evidencia alteraciones metabólicas subclínicas. Los resultados fueron confrontados con lo observado en 54 pacientes sin PA previa, que incluyó voluntarios sanos y pacientes hospitalizados para cirugía

electiva por otras enfermedades. Doce de los 52 pacientes con PA previa (23%) y sólo uno de los 54 controles (2%;  $p < 0,005$ ) presentaban TG plasmáticos elevados en ayunas, confirmando de esta manera lo descrito en la literatura. Los hallazgos más relevantes, sin embargo, se observaron en los 40 pacientes con TG en ayunas en rango normal, los que fueron sometidos a una carga oral de 100 g de aceite vegetal con monitorización durante 24 horas de los niveles de TG.

En la Figura 2 se reproduce la curva de TG plasmáticos obtenida en estos pacientes y la obtenida en los controles. Es posible apreciar claras diferencias entre los grupos, que persisten al excluir los pacientes diabéticos y/o alcohólicos y también si se separan aque-

los con y sin litiasis biliar, como se observa en la Figura 3. A las seis horas de ingerida la carga grasa, sólo cuatro pacientes del grupo con

PA previa tenían TG en rango normal, mientras sólo cinco pacientes controles tenían TG elevados.

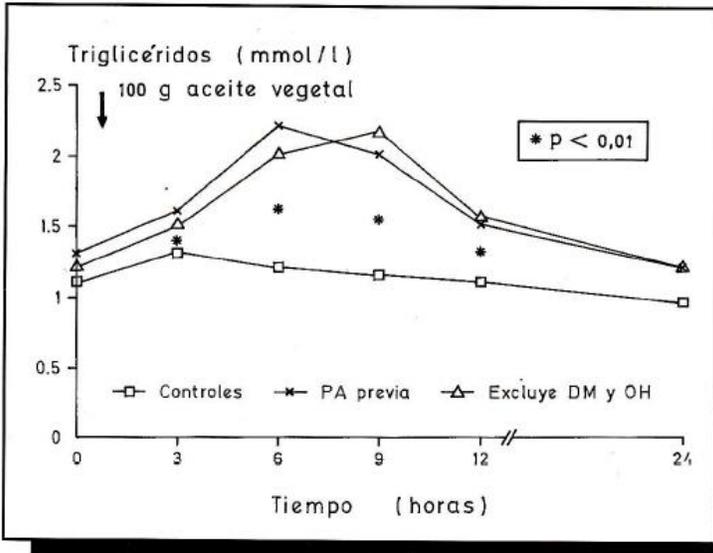


Figura 2. Se muestra la curva de triglicéridos plasmáticos después de una carga oral de grasa. Los pacientes (n = 40) habían sufrido una pancreatitis aguda al menos seis meses antes del estudio. La curva no se modifica al excluir a los diabéticos (n = 8) o a los alcohólicos (n = 4).

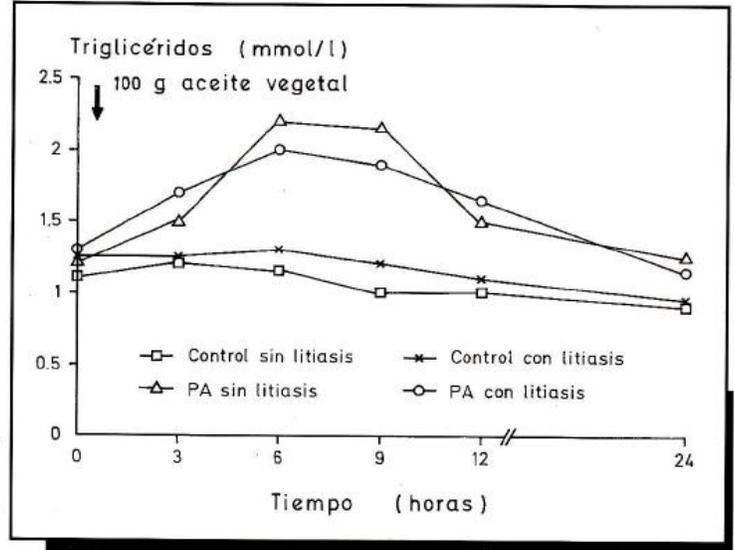


Figura 3. La alteración de los niveles plasmáticos de triglicéridos no se relaciona con la presencia de colelitiasis, sino con el antecedente de pancreatitis aguda (PA). Los grupos controles con (n = 18) y sin (n = 36) litiasis muestran claras diferencias con los grupos de pacientes con pancreatitis aguda, con (n = 29) y sin (n = 11) litiasis.

Es importante hacer notar que en un estudio similar de otros autores (10), pero utilizando una sobrecarga de lípidos por vía intravenosa, no hubo correlación aparente entre el defecto en la depuración y la presencia de hipertrigliceridemia en ayunas, sugiriendo quizás mecanismos patogénicos diferentes para ambas condiciones.

Este trabajo demostró que la gran mayoría de los pacientes que ha sufrido un PA presentan una alteración en el metabolismo de los TG, manifestado por una hipertrigliceridemia en ayunas o después de una carga oral de lípidos. Considerando tan sólo la frecuencia de la asociación, es posible que este factor ocupe un papel patogénico central, interactuando con otras condiciones (litiasis biliar, alcohol, drogas, etcétera) que se asocian a esta condición.

#### PATOGENIA DE LA ALTERACION EN EL METABOLISMO LIPIDICO OBSERVADA EN PACIENTES CON PA

Una vez demostrada la alta prevalencia de alteración en el metabolismo de los TG en nuestros pacientes con PA, hemos intentado avanzar en el esclarecimiento de su patogenia.

Desde un punto de vista teórico, la elevación del nivel de TG en el plasma puede atribuirse a un aumento en la producción de lípidos o sus transportadores, o a defectos en el catabolismo tanto de los TG de origen endógeno como exógeno, alteraciones que no son necesariamente excluyentes (16). La demostración de que la mayoría de los enfermos presentan una alteración que sólo se pone de manifiesto después de una carga oral, mientras sus TG en ayunas se mantienen en rango normal (Figuras 1 y 2), sugiere una alteración en el metabolismo de los TG de origen exógeno.

Desde esta perspectiva, en una segunda etapa de nuestra línea de investigación, planteamos la hipótesis de que las alteraciones en los TG post-carga, observadas en nuestros pacientes con PA previa (13), eran atribuibles a un defecto en el catabolismo de los quilomicrones (QM), principales transportadores de lípidos del intestino al hígado.

Para evaluar el catabolismo de estas partículas utilizamos el retinil palmitato (vitamina A) como marcador endógeno de los QM y remanentes de QM (RQM) (17). Esta vitamina liposoluble, al ser administrada por vía oral y absorbida en el intestino, se incorpora al QM y lo acompaña a lo largo de su metabolismo sin interacción

apreciable con otras lipoproteínas plasmáticas. Una vez incorporada al hepatocito, acompañando al RQM, sólo vuelve al plasma en forma de retinol (sin estar unido al ácido palmítico). De esta forma, al estudiar la depuración de retinil palmitato (RP) del plasma después de una dosis administrada por vía oral, se está evaluando la vía metabólica responsable de la depuración de QM y RQM.

Se estudiaron siete pacientes que habían tenido una PA y habían presentado una curva anormal de TG, y se compararon con seis sujetos sanos (18). Todos recibieron una dosis de RP y luego se determinaron cada 1-2 horas, mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC), los niveles de RP en plasma (en 16 horas), en la fracción de QM y en la de RQM, separados por ultracentrifugación. A partir de las curvas se calculó la vida media de RP en las diferentes fracciones. La Figura 4 muestra las diferencias en la vida media del RP en el plasma ( $p = 0,08$ ), QM ( $p = 0,07$ ) y RQM ( $p < 0,05$ ) comparando los promedios de los sujetos con y sin PA previa. Existen obvias diferencias entre los grupos, que son más marcadas en la fracción de RQM, sugiriendo que el defecto metabólico predominante se encuentra a nivel de la depuración de esta partícula.

Para comprender las implicaciones y posibilidades patológicas se hace necesaria una breve revisión del metabolismo de los lípidos de origen dietético.

#### FISIOPATOLOGIA DEL MANEJO DE LIPIDOS EXOGENOS

El organismo dispone de un eficiente mecanismo fisiológico destinado a transportar lípidos de origen dietético desde el intestino hasta los tejidos periféricos y especialmente al hígado. La función de transporte es llevada a cabo por los QM sintetizados en la mucosa intestinal, que están recubiertos por proteínas específicas, llamadas apoproteínas, fundamentalmente apoproteínas B-48, apo E y apo C-II. Estas determinan la activación de la lipasa lipoproteica periférica (LPL) (dependiente de apo C-II) y la extracción de una importante proporción de los TG de la partícula, que se transforma ahora en RQM, siendo captada por receptores hepáticos que reconocen la apo E e internalizan el RQM dentro del hepatocito (19) (Figura 5). La estructura y características de este receptor hepático, que se ha denominado LRP (LDL Receptor-Related Protein), están siendo dilucidadas actualmente (20), revelándose como una proteína con afinidad por variados ligandos (21), entre los que destaca, por su

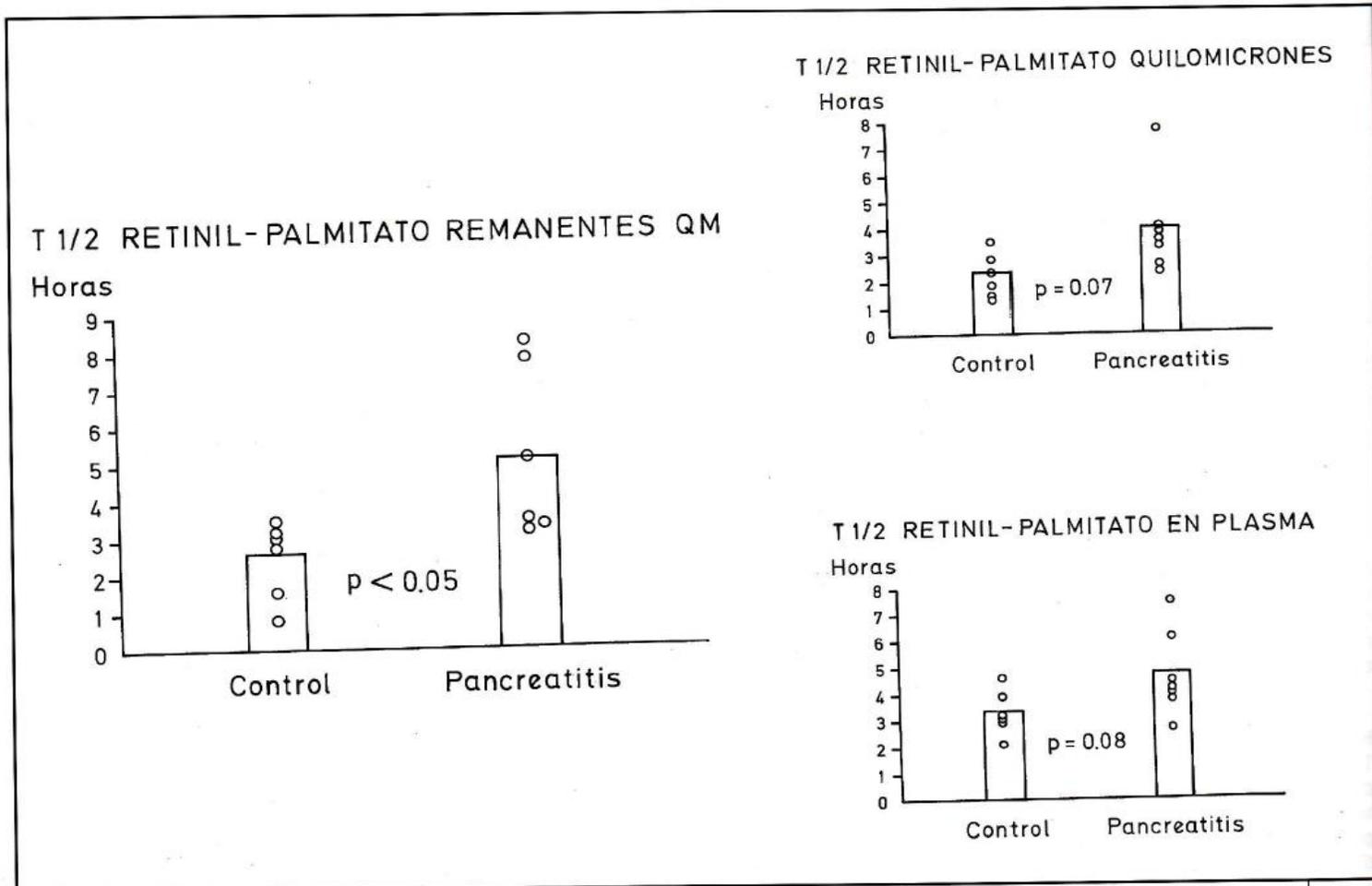


Figura 4. Los quilomicrones (QM) y remanentes de QM fueron separados por ultracentrifugación a partir de muestras de sangre tomadas cada 1-2 horas durante 12 a 16 horas después de la administración oral de retinil palmitato (50 mg/m<sup>2</sup>), junto con 30 ml de crema. Las diferencias en t del retinil palmitato alcanzan significación sólo en los remanentes de QM, sugiriendo un trastorno predominante en la depuración de estas lipoproteínas (ver texto)

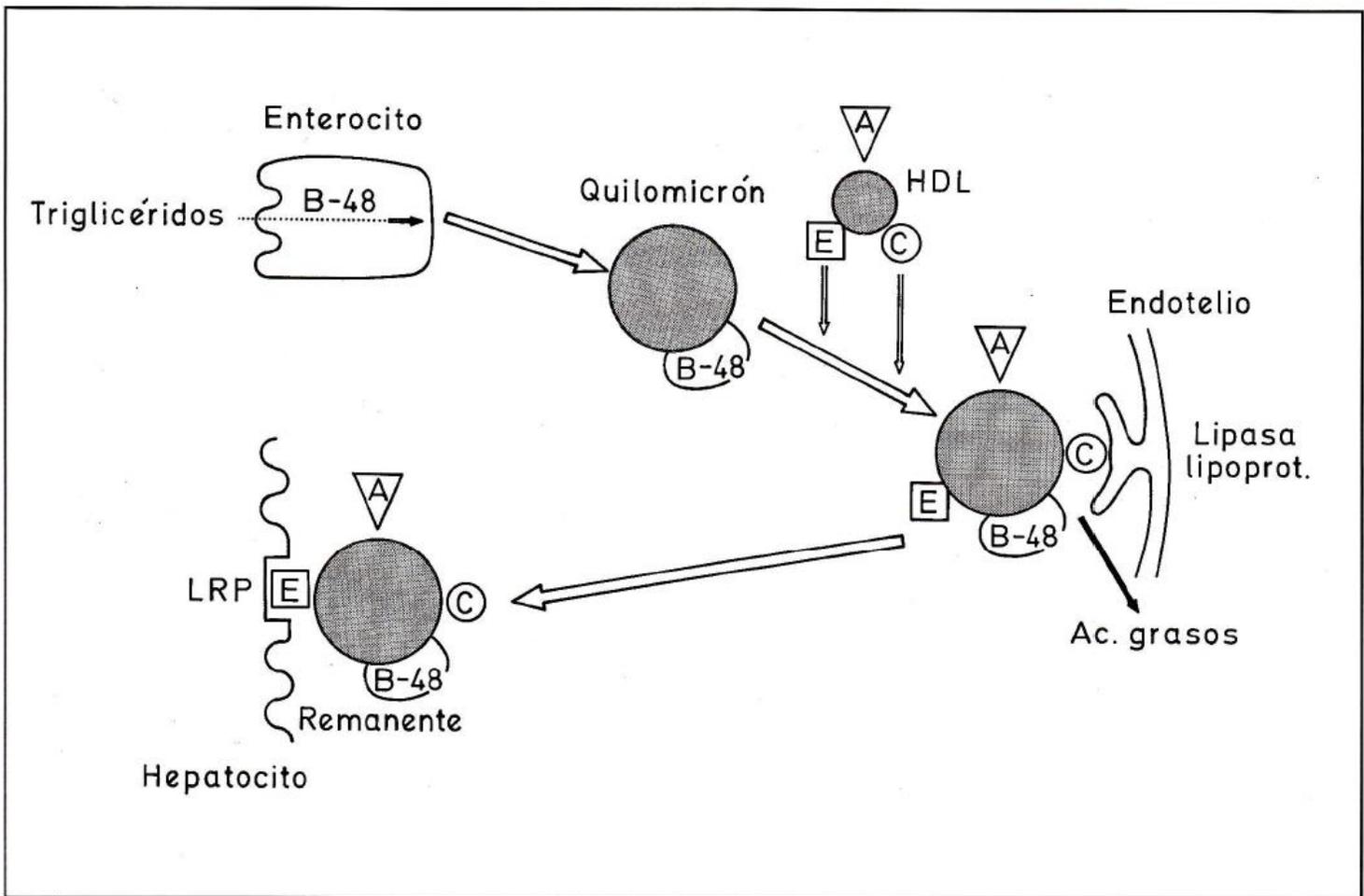


Figura 5. Esquema del metabolismo de las grasas de origen dietético. La lipasa lipoproteica, presente en el endotelio vascular de músculos y tejido adiposo, extrae triglicéridos y transforma el QM en remanente de QM, rico en apo E, que es reconocida por un receptor hepático específico (LRP), lo que culmina en la internalización de la partícula en el hepatocito.

relación con el tema que nos interesa, la  $\alpha$ -2 macroglobulina activada, que forma parte del sistema antiproteasas, indudablemente activo durante la evolución de una PA. Se ha demostrado que los RQM y la  $\alpha$ -2 macroglobulina activada (vale decir, aquella que se ha unido a alguna proteasa circulante en el plasma), compiten entre sí por la endocitosis mediada por el receptor (22), lo que abre una nueva dimensión en las relaciones entre el metabolismo de lípidos y la PA, aunque aún es prematuro especular sobre su real trascendencia. En todo caso éste constituye el primer mecanismo plausible que podría explicar una hipertrigliceridemia transitoria durante el curso de una PA.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la depuración defectuosa de los QM y RQM puede ser explicada por los siguientes mecanismos:

- Déficit de lipasa lipoproteica.

- Déficit en la estructura o actividad en la apoproteína E o isoformas anormales de ella.
- Déficit en la estructura o actividad del LRP.

Los analizaremos someramente, considerando la posibilidad de que alguno, o varios de ellos, pueda explicar la alteración que hemos encontrado en nuestros enfermos.

El déficit de lipasa lipoproteica se considera el defecto metabólico causal de la hiperquilomiconemia familiar (Tipo I de Fredrickson), entre cuyas manifestaciones clínicas se encuentran las crisis de PA. Se hereda en forma autosómica recesiva y los pacientes heterocigotos para esta alteración presentan una actividad de lipasa lipoproteica que alcanza un 50% de lo normal, aunque sus TG plasmáticos son normales o mínimamente elevados (15). Es planteable, por lo tanto, que existan pacientes con lipasa lipoproteica alterada en forma variable, que no sean capaces de manejar una sobrecarga de lípidos

dietéticos, aunque sean normolipidémicos en circunstancias habituales. Recientemente se ha comunicado que la afinidad de las lipoproteínas ricas en apo E (RQM y B-VLDL) por el receptor hepático LRP se ve fuertemente aumentada en presencia de lipasa lipoproteica (23), por lo que una deficiencia en la actividad de lipasa lipoproteica también pudiera influir en la depuración de RQM.

Si bien algunos autores han comunicado alteraciones en la actividad lipolítica post-heparina (un activador de lipasa lipoproteica) (7) o la existencia de inhibidores de lipasa lipoproteica en el plasma de pacientes con pancreatitis e hiperlipidemia (25), trabajos más recientes no han encontrado diferencias significativas respecto a grupos de control (5, 6, 11).

Debido a lo reciente de su identificación, aún no se han detectado alteraciones cualitativas o cuantitativas en los receptores para RQM que sean causa de alguna dislipidemia, aunque se ha sugerido una disminución en su número como eventual mecanismo de la hiperlipidemia tipo III.

En todo caso, es imposible descartar que en las alteraciones observadas en nuestros pacientes con PA previa participen eventuales defectos en las vías metabólicas descritas. Por el aparente mayor compromiso en la depuración de los RQM, nos hemos dirigido al estudio de la apoproteína E, uno de los principales determinantes de este proceso.

#### IMPORTANCIA DE LA APOPROTEINA E

El importante papel de la apo E en el metabolismo de las lipoproteínas fue establecido hace bastante tiempo (26), como así también su heterogeneidad. Se conoce la existencia de tres isoformas principales de apo E (E-2, E-3 y E-4), que difieren por la sustitución de un aminoácido en la estructura primaria de la molécula (27) y cuya síntesis está controlada por tres alelos codominantes, e2, e3 y e4 (28). Aproximadamente 60% de la población general es homocigota para la apo E-3 (fenotipo E3/3), mientras sólo 1% lo es para la isoforma E-2 (E2/2). Los heterocigotos para la apo E-2 (E3/2 y E4/2) representan alrededor del 18% de la población (28, 29). Los porcentajes varían levemente en diversas poblaciones. Así, por ejemplo, los homocigotos para la apo E2 fluctúan entre 0,2% en una población de finlandeses a 1,6% en una de chinos, indios y malayos (30). No hay estudios en nuestro medio que permitan asegurar que estos porcentajes reflejan la situación de nuestra población.

Actualmente se sabe que la mayoría de los pacientes portadores de hiperlipoproteinemia tipo III, caracterizada por la acumulación de remanentes de QM y VLDL, son homocigotos para la apo E-2 (E2/2) y que esta apoproteína presenta una afinidad disminuida por los receptores hepáticos de apo E, al compararla con las otras isoformas. Se piensa que esta anomalía puede explicar en parte la hiperlipidemia que presentan estos enfermos, aunque se necesita la concurrencia de otros factores (aumento en la producción de VLDL, intolerancia a la glucosa, obesidad), ya que un 99% de los sujetos homocigotos para la apo E-2 son normolipidémicos en el estado de ayuno, aunque presentan alteraciones en el perfil electroforético de sus lipoproteínas similares a las de los enfermos con hiperlipoproteinemia tipo III (18). Recientemente se ha estudiado el catabolismo de RQM en este grupo con un método del todo similar al utilizado por nosotros (marcación endógena de QM mediante retinil palmitato oral) y se ha demostrado que, a pesar de tener niveles de TG en ayunas normales, presentan una depuración defectuosa de RQM al ser sometidos a una sobrecarga de grasas por vía oral (31). Estos resultados, obtenidos en sujetos clínicamente normales, sugieren la existencia de diferencias individuales en la capacidad de manejar una carga de

lipidos, que podría depender de la distribución de las isoformas de apo E en la población.

Considerando la similitud de estos resultados con lo obtenido por nosotros en sujetos con PA previa, actualmente estamos estudiando un grupo de pacientes con PA y comparándolo con dos grupos control: sujetos con colelitiasis sin PA y sujetos sanos. Aún es muy pronto para conocer los resultados de esta nueva etapa, pero considerando los datos obtenidos hasta ahora, es posible mencionar algunas especulaciones.

#### ISOFORMAS DE Apo E COMO POSIBLES DETERMINANTES DE RIESGO DE PA. UNA HIPOTESIS

Las diferentes isoformas de apo E que se encuentran en la población normal tienen afinidad distinta por el receptor hepático específico y es posible que ellas determinen la capacidad de depurar una carga exógena de lípidos. De acuerdo a la hipótesis discutida previamente sobre la patogenia de la PA, la depuración defectuosa de una carga oral de grasa podría constituir un factor determinante en el riesgo de desarrollar la enfermedad, y nuestros estudios sugieren que la alteración predominante se encuentra en la depuración plasmática de RQM. Los sujetos portadores de isoformas de apo E de afinidad más baja por el receptor (E-2), podrían ser entonces portadores de un factor de riesgo para desarrollar PA. Este factor, genéticamente determinado, podría relacionarse con los otros factores de riesgo ya identificados. El alcohol y algunas drogas pueden elevar el nivel de TG en el plasma, actuando como una "sobrecarga endógena", mientras que la litiasis biliar, de acuerdo al modelo ya discutido, puede proporcionar las enzimas activas al capilar periacinar.

En este esquema patogénico encuentra ubicación la observación clínica de que la crisis de PA puede ser precedida de una ingesta alimentaria o alcohólica mayor de lo habitual y que una dieta pobre en grasas puede prevenir la aparición de crisis posteriores.

#### CONCLUSIONES

En el puzzle que representa la PA existen muchas piezas por colocar. Si el mecanismo que desencadena la necrosis del órgano aún no está bien precisado y debe ser hasta ahora considerado hipotético, la misma condición la comparten los factores determinantes. La falta de modelos experimentales adecuados obliga a sacar el máximo provecho de la observación y la experiencia clínica en humanos, lo que agrega problemas adicionales al progreso del conocimiento en este campo.

El conocimiento de la distribución de las isoformas de apo E en la población de pacientes con PA, y eventualmente en sus familiares, y la determinación del mecanismo por el cual una concentración elevada de TG puede dañar el páncreas, constituyen piezas de información que debieran estar a nuestra disposición en un futuro próximo. La identificación del receptor hepático para RQM y la demostración de que también participa en la depuración de proteasas, agregan un nuevo punto de contacto entre el metabolismo de los lípidos y la PA, que seguramente añadirá nuevos elementos al proceso del conocimiento en esta área.

La identificación más precisa de la población en riesgo, considerando eventuales factores genéticos como los que estamos analizando, nos ayudaría a definir mejor los grupos de riesgo hacia los cuales dirigir acciones preventivas y de control, lo que es particularmente útil en un país como el nuestro que tiene prevalencias tan altas de litiasis biliar y alcoholismo.

## REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Steer ML. Etiology and pathophysiology of acute pancreatitis. En: Go V, Gardner JD, Brooks FP et al.(ed.). The exocrine pancreas. Biology, Pathobiology and Diseases. New York, Raven Press, 1986; 465-469.
2. Steer ML, Meldosi J. The cell biology of experimental pancreatitis. *N Engl J Med*, 1987; 316:144-150.
3. Klatskin G, Gordon M. Relationship between relapsing pancreatitis and essential hyperlipemia. *Am J Med*, 1952; 12:3-23.
4. Kessler JL, Miller M, Barza D, Mishkin S. Hyperlipemia in acute pancreatitis: Metabolic studies in a patient and demonstration of abnormal lipoprotein-triglyceride complexes resistant to the action of lipoprotein lipase. *Am J Med*, 1967;42:968-976.
5. Cameron JL, Capuzzi DM, Zuidema GD, Margolis S. Acute pancreatitis of lipid metabolism. *Am J Med*, 1974; 56:482-487.
6. Cameron JL, Capuzzi DM, Zuidema GD, Margolis S. A pathogenesis for alcoholic pancreatitis. *Surgery*, 1975 77:754-763.
7. Greenberger NJ, Hatch FT, Drummey GD, Isselbacher KJ: Pancreatitis and hyperlipemia. A study of serum lipid alterations in 25 patients with acute pancreatitis. *Medicine*, 1966;45:161-164.
8. Coffey RJ. Unusual features of acute pancreatic disease. *Ann Surg*, 1952; 131:715 -722.
9. Wang C, Adlesberg D, Feldman EB. Serum lipids in acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 1959; 36:832-838.
10. Durrington PN, Twentyman OP, Braganza JM, Miller JP. Hypertriglyceridaemia and abnormalities of triglyceride catabolism persisting after pancreatitis. *Int J Pancreatol*, 1986;1:195 -203.
11. Cameron JL, Capuzzi DM, Zuidema GD et al. Acute pancreatitis with hyperlipidemia: Incidence of lipid abnormalities in acute pancreatitis. *Ann Surg*, 1973; 177:483-489.
12. Greenberger NJ. Pancreatitis and Hyperlipemia. *N Engl J Med*, 1973;288:586-587.
13. Guzmán S, Nervi F, Llanos O et al. Impaired lipid clearance in patients with previous acute pancreatitis. *Gut*, 1985; 26:888-891.
14. Saharía P, Margolis S, Zuidema GD, Cameron JL. Acute pancreatitis with hyperlipemia: Studies with an isolated perfused canine pancreas. *Surgery*, 1977; 82:60-67.
15. Brown MS, Goldstein JL. The hyperlipoproteinemias and other disorders of lipid metabolism. En: Petersdorf R, Adams R, Braunwald E. et al.(ed.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Inc., 1983; 547-559.
16. Grundy SM. Hypertriglyceridemia: Mechanisms, clinical significance, and treatment. *Med Clin NA*, 1982; 66:519-531.
17. Hazzard WR, Bierman EL. Delayed clearance of chylomicron remnants following vitamin A-containing oral fat load in broad- $\beta$  disease (Type III Hyperlipoproteinemia). *Metabolism*, 1976; 25:777-801.
18. Rollán A, Guzmán S, Pimentel F, Nervi F. Catabolism of chylomicron remnants in patients with previous acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 1990; 98:1649-1654.
19. Havel RJ. Approach to the patient with hyperlipidemia. *Med Clin NA*, 1982; 66:319-333.
20. Brown MS, Herz J, Kowal RC, Goldstein JL. The Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein: Double agent or Decoy? *Curr Opin Lipidol*, 1991; 2:65-72.
21. Coetzee GA, Van der Westhuyzen DR. Lipoprotein receptors in perspective. *Curr Opin Lipidol*, 1992; 3:60-66.
22. Hussain MM, Maxfield FR, Mas-Oliva J, Tabas I, Ji ZS, Innerarity TL, Mahley RW: Clearance of chylomicron remnants by the low density lipoprotein receptor-related protein/ $\alpha$ -2 macroglobulin receptor. *J Biol Chem*, 1991; 266:13936-13940.
23. Beisiegel U, Weber W, Bengtsson-Olivecrona G. Lipoprotein lipase enhances the binding of chylomicrons to low density lipoprotein receptor-related protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991; 88:8342-8346.
24. Breckenridge WC, Little JA, Steiner G. et al: Hypertriglyceridemia associated with deficiency of apolipoprotein C-II. *N Engl J Med*, 1978; 298:1265-1273.
25. Kessler JL, Kniffen JC, Janowitz HD. Lipoprotein lipase inhibition in the hyperlipemia of acute alcoholic pancreatitis. *N Engl J Med*, 1963; 269:943-948.
26. Shore B, Shore V. Isolation and characterization of polypeptides of human serum lipoproteins. *Biochemistry* 1969;45:10-4516.
27. Weisgraber KH, Rall SC, Mahley RW. Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms. *J Biol Chem*, 1981; 256:9077-9083.
28. Zannis VI, Just PW, Breslow JL. Human apolipoprotein E isoforms are genetically determined. *Am J Hum Genet*, 1981; 33:11-24.
29. Utermann G, Hees M, Steinmetz A. Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinemia in man. *Nature*, 1977; 269:(604-607).
30. Utermann G. Apolipoprotein E polymorphism in health and disease. *Am Heart J*, 1987; 113:433-440.
31. Brenninkmeijer BJ, Stuyt PM, Demacker PN et al. Catabolism of chylomicron remnants in normolipidemic subjects in relation to the apoprotein E phenotype. *J Lip Res*, 1987; 28:361-370.