

乳製品のレムナントリポ蛋白および糖化リポ蛋白に 及ぼす影響に関する研究

東京医科歯科大学第三内科 講 師 田 中 明
富 江 尚 子
田 村 倫 朗
由 井 克 昌
教 授 沼 野 藤 夫

本研究の目的は乳製品摂取のレムナントリポ蛋白および糖化リポ蛋白に及ぼす影響を明らかにすることである。

レムナントリポ蛋白は容易にマクロファージに取り込まれ、その結果、マクロファージは泡沫化し、動脈硬化巣を形成することから、レムナントリポ蛋白は動脈硬化を惹起するリポ蛋白として知られている。最近（1993年）、我々はレムナントリポ蛋白量を反映し、簡便な操作で測定可能なレムナント様リポ蛋白（RLP）コレステロール検査法を完成した^{1,2)}。

一方、我々は、ほう酸カラムおよびリポ蛋白分析用カラムを用いた高速液体クロマトグラフィー法による糖化リポ蛋白測定法を完成した。本法は少量の検体で、簡便に、すべての分画の糖化リポ蛋白（糖化LDLのみでなく糖化HDLなども）が測定可能である。糖化LDLはレムナントリポ蛋白と同様に、容易にマクロファージに取り込まれ、その結果、マクロファージは泡沫化し、動脈硬化を惹起するリポ蛋白として知られている。しかし、糖化HDLなど他の分画については、動脈硬化との関連は未だ不明である^{4,7)}。

乳製品は日本人の摂取する食品の中で最もポピュラーなものの一つであり、国民の健康に及ぼす影響は大きいことが考えられる。したがって、乳製品（牛乳、バター、マーガリン、ヨーグルト、アイスクリーム）のレムナントリポ蛋白および糖化蛋白に及ぼす影響を検討することは有意義と思われる。

対象および方法

1. 対 象

平成7年度は健常者について、検討を行った。

Table1のように、健常ボランティア12例を対象としたが、総コレステロール値315mg/dℓの高コレステロール血症が1例含まれていた。男性1、女性11例。年齢25-44歳。血清トリグリセリド値、早朝空腹時血糖値は全例正常であった。

2. 方 法

普通牛乳（脂肪含有3.4g/dℓ）を200mℓ（1.4単位、112kcal）負荷、負荷前、負荷後1、2時間

に採血し、レムナント様リポ蛋白および糖化リポ蛋白を測定。1週間毎日同量の牛乳を投与後、再び、同量の牛乳を負荷、負荷前、負荷後1、2時間に採血し、レムナント様リポ蛋白および糖化リポ蛋白を測定し、負荷前後および1週間投与前後で比較した。2週間以上の間隔をおいて、カロリーを一致させた(1.4単位、112kcal)バター、マーガリン、ヨーグルト、アイスクリームについても同様の検討を行った。

牛乳、バター、マーガリン、ヨーグルト、アイスクリームすべての負荷試験は終了したが、最後のヨーグルト、アイスクリームについては、レムナント様リポ蛋白および糖化リポ蛋白の測定、結果の集計が完了しておらず、今回は牛乳、バター、マーガリンの結果を報告する。

3. レムナント様リポ蛋白 (RLP) コレステロールおよびトリグリセリド測定

抗アポAⅠおよび抗アポB100モノクローナル抗体の混合ゲル300 μ lに血清5 μ lを混合、1時間緩徐に振とうした後、10分間静置、上清(RLP分画)のコレステロール値(ヨード法)およびトリグリセリド値(酵素法)を測定した^{1,3)}。

4. 糖化リポ蛋白の測定

まず、血清20 μ lをほう酸カラム(Boronate5PW、東ソー)にアプライし、糖化蛋白および非糖化蛋白に分離した。流速0.8ml/min、分離温度15度C。溶離液A(東ソー)により、非結合分画(非糖化蛋白)を採取、次に、溶離液B(東ソー)により、結合分画(糖化蛋白)を採取した。次に、採取された両分画をリポ蛋白分析用カラム(Lipopropak、東ソー)にアプライし、各リポ蛋白分画に分離、コレステロール試薬(酵素法、デタミナーLTC、R-1、R-2、協和メダイクス)を混合、吸光度、550nmをモニターし、糖化リポ蛋白および非糖化リポ蛋白のコレステロールパターンを得た。各リポ蛋白分画(LDLおよびHDL分画)の面積に対する糖化リポ蛋白(糖化LDLおよび糖化HDL)面積の%を糖化度とした^{4,7)}。

5. その他の測定項目

RLPコレステロール(RLP-C)、RLPトリグリセリド(RLP-TG)および糖化LDL(gLDL)、糖化HDL(gHDL)のほかに、総コレステロール(TC)、トリグリセリド(TG)およびHDLコレステロール(HDL-C)値の変化も検討した。

6. 検定方法

乳製品負荷による各脂質の変化はWilcoxon signed rank testを用いて検定した。

結 果

12例のうち1例が高コレステロール血症であったため、12例全例の検討と、高コレステロール血症例を除いた健常11例での検討も行った。

牛乳負荷では、1週間の牛乳投与前1例、投与後2例の負荷後1時間値の採血ができなかった。マーガリン負荷では、1例脱落したため、11例で実施した。

I. 牛乳 (1.4単位、112kcal) 負荷による脂質の変化

1. 全例での検討 (Table2)

1週間の牛乳投与前の牛乳負荷では、RLP-C、RLP-TGともに、負荷前に比し、負荷後1および2時間ともに有意増加を認めた。HDL-Cの負荷後1時間、gHDLの負荷後2時間値は負荷前よりも有意増加を認めた。

1週間の牛乳投与後の牛乳負荷では、RLP-TGの負荷後2時間は負荷前よりも有意増加を示した。

1週間の牛乳投与前後の比較では、RLP-Cの負荷前、負荷後2時間値、TGの負荷後2時間値は有意増加を示した。

2. 1週間の牛乳投与前後をまとめて、全例で検討 (Table3)

RLP-C、RLP-TG、TG、gHDLの負荷後2時間値は、牛乳負荷前値よりも有意増加を認めた。

3. 高コレステロール血症1例を除いた健常11例の検討 (Table4)

1週間の牛乳投与前の牛乳負荷では、RLP-C、RLP-TGともに、負荷前に比し、負荷後1および2時間ともに有意増加を認めた。TGの負荷後2時間、HDL-Cの負荷後1時間は負荷前よりも有意増加を認めた。

1週間の牛乳投与後の牛乳負荷では、RLP-TGの負荷後2時間は負荷前よりも有意増加を示した。

1週間の牛乳投与前後の比較では、RLP-Cの負荷前、TCの負荷前、負荷後1、2時間、TGの負荷後2時間値は有意増加を示した。

4. 1週間の牛乳投与前後をまとめて、高コレステロール血症1例を除いた健常11例での検討 (Table5)

RLP-C、TG、gHDLの負荷後2時間値、RLP-TGの負荷後1、2時間値は、牛乳負荷前値よりも有意増加を認めた。

II. バター (1.4単位、112kcal) 負荷による脂質の変化

1. 全例での検討 (Table6)

1週間のバター投与前のバター負荷では、TCの負荷後2時間値、HDL-Cの負荷後1、2時間値は負荷前よりも有意低下を認めた。

1週間のバター投与後のバター負荷では、RLP-TGの負荷後2時間値は負荷前よりも有意増加、

TC、HDL-Cの負荷後1時間値は負荷前よりも有意低下を示した。

1週間のバター投与前後の比較では、いずれも有意変化を示さなかった。

2. 1週間のバター投与前後をまとめて、全例で検討 (Table7)

RLP-TGの負荷後1、2時間値は、バター負荷前値よりも有意増加、TC、HDL-Cの負荷後1、2時間値は、バター負荷前値よりも有意低下を認めた。

3. 高コレステロール血症1例を除いた健常11例の検討 (Table8)

1週間のバター投与前のバター負荷では、TCの負荷後2時間、HDL-Cの負荷後2時間は負荷前よりも有意低下を認めた。

1週間のバター投与後のバター負荷では、RLP-TGの負荷後2時間値は負荷前よりも有意増加、TC、HDL-Cの負荷後1時間値は負荷前よりも有意低下を示した。

1週間のバター投与前後の比較では、いずれも有意変化を認めなかった。

4. 1週間のバター投与前後の結果をまとめて、高コレステロール血症1例を除いた健常11例での検討 (Table9)

RLP-TGの負荷後2時間値はバター負荷前値よりも有意増加、TCの負荷後2時間値、HDL-Cの負荷後1、2時間値は、バター負荷前値よりも有意低下を認めた。

Ⅲ. マーガリン (1.4単位、112kcal) 負荷による脂質の変化

1. 全例での検討 (Table2)

1週間のマーガリン投与前のマーガリン負荷では、HDL-TGの負荷後1時間、gLDLの負荷後1、2時間値は負荷前よりも有意増加を認めた。

1週間のマーガリン投与後のマーガリン負荷では、RLP-TG、gHDLの負荷後2時間は負荷前よりも有意増加、TCの負荷後2時間は負荷前よりも有意低下を示した。

1週間のマーガリン投与前後の比較では、gLDLの負荷前値は有意増加を示した。

2. 1週間のマーガリン投与前後をまとめて、全例で検討 (Table3)

RLP-Cの負荷後1時間値、RLP-TG、gLDLの負荷後2時間値は、マーガリン負荷前値よりも有意増加を認めた。

3. 高コレステロール血症1例を除いた健常11例の検討 (Table4)

1週間のマーガリン投与前のマーガリン負荷では、RLP-TGの負荷後1時間値、gLDLの負荷後

1、2時間値は負荷前よりも有意増加を認めた。

1週間のマーガリン投与後のマーガリン負荷では、gHDLの負荷後2時間は負荷前よりも有意増加を示した。

1週間のマーガリン投与前後の比較では、TCの負荷前、負荷後1、2時間値、gHDLの負荷前値は有意低下、gLDLの負荷前値は有意増加を示した。

4. 1週間のマーガリン投与前後をまとめて、高コレステロール血症1例を除いた健常11例での検討 (Table5)

RLP-Cの負荷後1時間値、RLP-TGの負荷後2時間値、gLDLの負荷後1、2時間値は、マーガリン負荷前値よりも有意増加を認めた。

考 察

本研究は、牛乳、バター、マーガリン、ヨーグルト、アイスクリームの乳製品が、レムナント様リポ蛋白 (RLP)、糖化リポ蛋白、その他の脂質に及ぼす影響を検討したものである。

RLPはレムナントリポ蛋白を反映する検査法として、我々が開発したものである。レムナントリポ蛋白は動脈壁のマクロファージに容易に取り込まれ、マクロファージは泡沫化し、動脈壁に沈着するため、動脈硬化惹起リポ蛋白として知られていた。しかし、レムナントリポ蛋白の測定は、日常臨床では容易ではなく、その動脈硬化に関連する研究は遅れていた。RLPは容易に測定でき、大量の検体の処理も可能であり、日常臨床での応用が期待されている。RLP中のコレステロール (RLP-C) およびトリグリセリド値 (RLP-TG) が測定され、RLP-C、RLP-TGの基準値は5 mg/dl、15mg/dlとされている¹³⁾。これまでの検討により、糖尿病、冠動脈硬化症においてRLP高値であり⁸⁻¹²⁾、マクロファージへの取込みが亢進していることが示されている¹³⁾。

糖化LDL (gLDL) は、レムナントリポ蛋白と同様に、動脈壁のマクロファージに容易に取り込まれ、マクロファージは泡沫化し、動脈壁に沈着するため、動脈硬化惹起リポ蛋白として知られている。我々の開発したHPLC法によるこれまでの検討では、糖尿病、冠動脈硬化症においてgLDLの高値が示されている。特に、糖尿病を伴わない高脂血症例でのgLDL高値が示されていることから、血中gLDL高値は、単に、血糖値の上昇に伴うものではなく、LDL側の糖化され易さの要因も関連することが推定されている。また、TCとの相関もなく、LDL量を反映するものではないと考えられる⁴⁷⁾。

糖化HDL (gHDL) は、マクロファージからのコレステロール抜取り機能の低下が指摘されており、やはり、動脈硬化惹起リポ蛋白と考えられるが、十分な検討がなされているとは言えない。これまでの検討では、糖尿病、高脂血症、冠動脈硬化症でのgHDL高値が示されている。また、gHDL高値は、血糖の上昇に比較的関連性があるが、HDL-C値とは関連しないと考えられる⁴⁷⁾。

本研究は、日本人の摂取する食品の中で最もポピュラーなものの1つである乳製品の、これら新し

い動脈硬化の指標に及ぼす影響を検討するものであり、有意義であると考えられる。

負荷量については、我々が通常摂取している量の脂質に及ぼす影響を見るために、普通牛乳1本、1.4単位、112kcalを、その他の乳製品、バター、マーガリン、ヨーグルト、アイスクリームも、それに相当する量を負荷した。

12例のボランティアを対象に、牛乳、バター、マーガリン、ヨーグルト、アイスクリームのすべての乳製品の負荷実験はすでに終了したが、最後のヨーグルト、アイスクリーム負荷については、脂質測定、結果の集計がなされておらず、今回は、牛乳、バター、マーガリン負荷の結果を報告した。

対象は当大学職員の12例である。早朝空腹時血糖、トリグリセリド値は全例正常であったが、高コレステロール血症1例が含まれていることがわかり (Table1)、全例12例と、健常11例での検討を行った。

普通牛乳200ml (112kcal) の脂質に及ぼす急性の影響については、Table2-Table5に結果を示した。牛乳負荷により、RLP-C、RLP-TG、TGの有意増加が認められたことから、牛乳摂取によりレムナントリボ蛋白が急性に増加することが示された。健常者のみの検討 (Table4、5) でも同様の結果であった。しかし、健常者の場合、変動値はいずれも正常範囲内であり、レムナントリボ蛋白増加による動脈硬化への影響については問題ないと考えられる。高コレステロール血症1例のRLP-C値は負荷前9.0、負荷後1時間6.6、2時間6.3mg/dlと、負荷前から高値であり、負荷により逆に減少を認めた。RLP-TG値は、それぞれ、13.3、10.6、15.1mg/dlと、いずれも健常より高値であった。高脂血症例は、健常とは異なった変化を示すことが推定され、今後、さらに検討する必要がある。また、牛乳負荷により、gLDLは有意変化を認めなかったが、gHDLの負荷後2時間値は有意増加を認めた。牛乳を1週間投与した前後の比較では、gHDLの変化は認めず、急性の反応にのみ認められる変化と考えられる。

普通牛乳200ml (112kcal) を毎日、1週間投与し、脂質への影響を検討した結果はTable2、4に示されている。牛乳1週間の投与により、RLP-C、TC、TG値の増加を認めた。特に、健常例のみのTC増加は顕著であった。この結果は、健常例において、牛乳の持続摂取により、レムナントおよびLDLが増加することが考えられた。しかし、健常例において、脂質の変動はいずれも正常範囲内であり、動脈硬化への影響は問題としないと考えられる。

バター (112kcal) の脂質に及ぼす急性の影響については、Table6-Table9に結果を示した。バター負荷により、RLP-TGの有意増加と、TC、HDL-Cの有意低下が認められた。RLP-TGの有意増加したことから、バター摂取によりレムナントリボ蛋白のTG成分が急性に増加することが示された。TC低下は、TGの有意変化を認めなかったことから、HDL-C低下の影響が考えられた。バター摂取によりgLDL、gHDLは有意変化を認めなかった。

バター (112kcal) を毎日、1週間投与し、脂質への影響を検討した結果はTable6、8に示されている。健常例では、バター1週間の摂取により、いずれの脂質も有意変化を認めなかった。したがって、健常例では、バター負荷によるRLP-TGの有意増加、TC、HDL-Cの有意低下は、急性期にのみ認める変化と考えられた。

マーガリン（112kcal）の脂質に及ぼす急性の影響については、Table10-Table13に結果を示した。マーガリン負荷により、RLP-C、RLP-TGの有意増加が認められたことから、マーガリン摂取によりレムナントリポ蛋白が急性に増加することが示めされた。健常者のみの検討（Table12、13）でも同様の結果であった。しかし、健常者の場合、変動値はいずれも正常範囲内であり、レムナントリポ蛋白増加による動脈硬化への影響については問題ないと考えられる。また、マーガリン負荷により、gLDLの有意増加が認められた。健常者のみの検討（Table12、13）でも同様の結果であった。

マーガリン（112kcal）を毎日、1週間投与し、脂質への影響を検討した結果はTable10、12に示されている。健常者のみの検討（Table12）で、マーガリン1週間の摂取により、TCの有意低下を認めた。TG、HDL-Cは有意変化を認めないことから、マーガリン摂取によるLDL低下作用が考えられた。マーガリン負荷によるレムナントリポ蛋白増加は、マーガリンを毎日、1週間投与し、RLP-C、RLP-TGの有意変化が認められなかったことから、急性期のみの変化であると考えられた。また、健常例において、gLDL負荷前値は有意増加を認めたが、この結果の動脈硬化に及ぼす影響については、さらに検討が必要である。

結 論

健常例において、牛乳、バター、マーガリン負荷により、レムナントリポ蛋白の増加を認めたが、急性期のみの変化、あるいは、正常範囲内での変動であり、動脈硬化への影響については問題とされないと考えられた。

健常例において、バター負荷によるHDL-C低下が認められたが、急性期のみの変化であった。また、マーガリン摂取により、LDL低下作用を認め、動脈硬化に好ましい結果と考えられた。

糖化リポ蛋白に及ぼす影響については、牛乳負荷により、gHDLの増加を認めたが、急性期のみの変化であった。また、マーガリン負荷により、gLDLの増加を認めた。

今後、ヨーグルト、アイスクリーム負荷の結果を併せて、負荷する乳製品の種類による脂質に及ぼす影響の違いを比較検討する。また、高脂血症例においては、本検討で、1例の結果からではあるが、健常例とは異なる反応を認めることが推定され、多数の高脂血症例での検討は意義のあるものと考えられる。

文 献

- 1) Campos E, Nakajima K, Tanaka A, Havel R J: Properties of an apolipoprotein E-enriched fraction of triglyceride-rich lipoproteins isolated from human blood with a monoclonal antibody to apolipoprotein B-100. *J Lipid Res* 33 : 369-380 (1992)
- 2) 中嶋克行、田中 明、多田紀夫、石川俊次、中村治雄ほか：レムナントリボ蛋白測定とその臨床的意義、空腹時血清RLP-C (Remnant like particles-cholesterol) の測定法とその診断の有用性について。動脈硬化20 : 79-88 (1992)
- 3) Nakajima K, Tanaka A, Nakamura H, Campos E, Havel R J et al: A new assay method for the quantification of cholesterol in remnant like lipoproteins in human serum using monoclonal anti apo B-100 and anti apo A-1 immunoaffinity mixed gels. *Clin Chim Acta* 223 : 53-71 (1993)
- 4) 田中 明、富江尚子、由井克彦、藤沼悦範、沼野藤夫ほか：高速液体クロマトグラフィーを用いた糖化リボ蛋白の測定法。動脈硬化23 : 163、1995
- 5) Tanaka A, Numano F. et.al. : New York Academy of Sciences (in press)
- 6) Numano F, Tanaka A. et.al. : New York Academy of Sciences (in press)
- 7) 田中 明、沼野藤夫ほか：高速液体クロマトグラフィーを用いた糖化リボ蛋白測定法の開発、糖尿病 Vol. 38, Supplement1 : 269、1995
- 8) 田中 明 沼野藤夫、河津捷二、石川俊次、中村治雄ほか：動脈硬化性疾患におけるRLPコレステロール (レムナント様リボ蛋白コレステロール) 測定の臨床的意義。Prog Med 13 : 1215-1222 (1993)
- 9) Tanaka A, Ejiri N, Fujinuma Y, Yui K, Tamura M, Nakajima K, Morohoshi M, Fujisawa K, Uchimura I, Numano F :
Remnant like particles and restenosis of coronary arteries after PTCA, *Annals New York Academy of Sciences* 1995 : 748 : 595-598
- 10) Nakajima K, Tanaka A, Tada N, Murase T et. al : A new approach for the detection of type III hyperlipoproteinemia by RLP-cholesterol assay. *J Atheroscler and Thromb* 1 : 30-36 (1994)
- 11) 田中 明：RLP (リボZ) の動脈硬化への関与。Medical Technology 22 : 434-435 (1994)
- 12) 田中 明：リボZ、糖尿病の検査とその意義。糖尿病の療養指導 : 31-36 (1994)
- 13) Tomono S, Kawazu S, Nakajima K, et. al. : Uptake of Remnant like Particles (RLP) in Diabetic Patients from Mousu peritoneal Macrophages. *J. Atheroscler. Thromb.* 1 : 98-102 (1994)

Table 1. Characteristics of subjects investigated in the study

Subject	Age (yr)	Sex	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	FPG (mg/dl)
J.M.	42	F	204	40	77	82
S.O.	44	F	173	106	33	86
S.A.	34	F	165	39	73	67
C.O.	32	F	176	58	59	79
Y.K.	30	F	186	36	83	68
Y.T.	30	F	174	72	56	61
N.T.	32	F	166	79	53	73
S.M.	24	F	170	80	69	69
R.K.	26	F	169	29	68	83
N.N.	25	F	187	48	79	77
T.H.	25	M	155	58	52	87
Y.I.	34	F	315*	115	56	78

TC : total cholesterol, TG : triglyceride
HDL-C : HDL cholesterol FPG : Fasting plasma glucose
* hypercholesterolemia

Table 2. Changes of each lipid by milk loading (112kcal) in all subjects

	Mean $\pm$ SD					
	Before			After		
	0 hr n = 12	1 hr n = 11	2 hr n = 12	0 hr n = 12	1 hr n = 10	2 hr n = 12
RLP-C (mg/dl)	2.5 $\pm$ 0.9	3.4 $\pm$ 2.1*	3.1 $\pm$ 0.8**	3.9 $\pm$ 3.0 [†]	3.6 $\pm$ 2.0	4.1 $\pm$ 1.9 [†]
RLP-TG (mg/dl)	4.4 $\pm$ 4.4	5.9 $\pm$ 4.8*	7.5 $\pm$ 4.4**	5.6 $\pm$ 5.2	6.1 $\pm$ 4.7	9.8 $\pm$ 8.0*
TC (mg/dl)	187 $\pm$ 42	192 $\pm$ 44	188 $\pm$ 44	200 $\pm$ 29	198 $\pm$ 29	198 $\pm$ 25
TG (mg/dl)	63 $\pm$ 28	70 $\pm$ 24	69 $\pm$ 27	81 $\pm$ 47	83 $\pm$ 37	88 $\pm$ 40 ⁺
HDL-C (mg/dl)	63 $\pm$ 14	65 $\pm$ 14*	64 $\pm$ 14	65 $\pm$ 12	61 $\pm$ 13	64 $\pm$ 14
gLDL (%)	31.5 $\pm$ 5.8	31.9 $\pm$ 3.6	32.0 $\pm$ 4.9	29.9 $\pm$ 9.0	30.1 $\pm$ 5.3	31.8 $\pm$ 4.4
gHDL (%)	5.7 $\pm$ 2.2	6.6 $\pm$ 4.4	5.9 $\pm$ 2.3*	5.7 $\pm$ 2.3	6.5 $\pm$ 3.7	5.9 $\pm$ 2.0

* p < 0.05, ** p < 0.01 v.s. 0 hr
† p < 0.05 v.s. same hour of before (Wilcoxon signed rank test)

RLP-C : RLP cholesterol, RLP-TG : RLP triglyceride,
TC : total cholesterol, TG : triglyceride,
HDL-C : HDL cholesterol, gLDL : glycated LDL,
gHDL : glycated HDL,
Before : before milk loading for a week
After : After milk loading for a week

Table 3. Changes of each lipid by milk loading (112 kcal)

— mixture of data before and after one week loading —

	Mean $\pm$ SD		
	0 hr n = 24	1 hr n = 21	2 hr n = 24
RLP cholesterol (mg/dl)	3.2 $\pm$ 2.3	3.5 $\pm$ 2.0	3.6 $\pm$ 1.5*
RLP triglyceride (mg/dl)	5.0 $\pm$ 4.8	6.0 $\pm$ 4.6	8.7 $\pm$ 6.5**
total cholesterol (mg/dl)	194 $\pm$ 36	195 $\pm$ 37	193 $\pm$ 35
triglyceride (mg/dl)	72 $\pm$ 39	76 $\pm$ 31	79 $\pm$ 35*
HDL cholesterol (mg/dl)	64 $\pm$ 13	63 $\pm$ 13	64 $\pm$ 13
glycated LDL (%)	30.7 $\pm$ 7.5	31.0 $\pm$ 4.5	31.9 $\pm$ 4.5
glycated HDL (%)	5.7 $\pm$ 2.2	6.6 $\pm$ 4.0	5.9 $\pm$ 2.1*

* p < 0.05, ** p < 0.01 v.s. 0 hr (Wilcoxon signed rank test)

Table 4. Changes of each lipid by milk loading (112 kcal) excluding a subject with hyperlipidemia

	Mean $\pm$ SD					
	Before			After		
	0 hr n = 11	1 hr n = 10	2 hr n = 11	0 hr n = 11	1 hr n = 9	2 hr n = 11
RLP-C (mg/dl)	2.3 $\pm$ 0.4	3.3 $\pm$ 2.1*	2.9 $\pm$ 0.6**	3.1 $\pm$ 1.0 ⁺⁺	3.1 $\pm$ 1.3	3.8 $\pm$ 1.6
RLP-TG (mg/dl)	3.9 $\pm$ 4.2	5.6 $\pm$ 5.0**	7.3 $\pm$ 4.6**	4.6 $\pm$ 4.2	5.3 $\pm$ 4.3	8.9 $\pm$ 7.7*
TC (mg/dl)	175 $\pm$ 13	179 $\pm$ 14	178 $\pm$ 14	193 $\pm$ 13 ⁺⁺	190 $\pm$ 15 ⁺	191 $\pm$ 14 ⁺⁺
TG (mg/dl)	59 $\pm$ 24	67 $\pm$ 22	66 $\pm$ 26*	72 $\pm$ 39	74 $\pm$ 27	81 $\pm$ 32 ⁺
HDL-C (mg/dl)	64 $\pm$ 15	66 $\pm$ 14*	65 $\pm$ 14	66 $\pm$ 12	62 $\pm$ 13	66 $\pm$ 13
gLDL (%)	31.6 $\pm$ 6.0	32.1 $\pm$ 3.8	31.9 $\pm$ 5.1	30.0 $\pm$ 9.5	29.3 $\pm$ 4.9	32.3 $\pm$ 4.3
gHDL (%)	5.2 $\pm$ 1.3	5.4 $\pm$ 1.5	5.4 $\pm$ 1.4	5.3 $\pm$ 1.7	5.4 $\pm$ 1.6	5.5 $\pm$ 1.5

* p < 0.05, ** p < 0.01 v.s. 0 hr

+ p < 0.05 v.s. same hour of before (Wilcoxon signed rank test)

RLP-C: RLP cholesterol, RLP-TG: RLP triglyceride,

TC: total cholesterol, TG: triglyceride,

HDL-C: HDL cholesterol, gLDL: glycated LDL,

gHDL: glycated HDL,

Before: before milk loading for a week

After: After milk loading for a week

Table 5. Changes of each lipid by milk loading (112 kcal) excluding a subject with hyperlipidemia

— mixture of data before and after one week loading —

	Mean $\pm$ SD		
	0 hr n = 22	1 hr n = 19	2 hr n = 22
RLP cholesterol (mg/dl)	2.7 $\pm$ 0.9	3.2 $\pm$ 1.7	3.4 $\pm$ 1.3**
RLP triglyceride (mg/dl)	4.3 $\pm$ 4.1	5.6 $\pm$ 4.5*	8.1 $\pm$ 6.2**
total cholesterol (mg/dl)	18.4 $\pm$ 16	18.4 $\pm$ 15	18.4 $\pm$ 16
triglyceride (mg/dl)	65 $\pm$ 32	70 $\pm$ 24	74 $\pm$ 30**
HDL cholesterol (mg/dl)	65 $\pm$ 13	64 $\pm$ 13	65 $\pm$ 13
glycated LDL (%)	30.8 $\pm$ 7.8	30.7 $\pm$ 4.5	32.1 $\pm$ 4.6
glycated HDL (%)	5.2 $\pm$ 1.5	5.4 $\pm$ 1.5	5.5 $\pm$ 1.4*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ v.s. 0 hr (Wilcoxon signed rank test)

Table 6. Changes of each lipid by butter loading (112 kcal) in all subjects

	Mean $\pm$ SD					
	Before			After		
	0 hr n = 12	1 hr n = 12	2 hr n = 12	0 hr n = 12	1 hr n = 12	2 hr n = 12
RLP-C (mg/dl)	2.3 $\pm$ 1.6	2.4 $\pm$ 1.5	2.1 $\pm$ 1.0	2.3 $\pm$ 1.4	2.4 $\pm$ 1.5	2.9 $\pm$ 2.5
RLP-TG (mg/dl)	7.4 $\pm$ 15.6	6.0 $\pm$ 7.9	5.9 $\pm$ 4.7	8.0 $\pm$ 12.5	9.7 $\pm$ 12.4	15.4 $\pm$ 21.4*
TC (mg/dl)	177 $\pm$ 35	174 $\pm$ 32	170 $\pm$ 32*	180 $\pm$ 37	176 $\pm$ 37*	176 $\pm$ 36
TG (mg/dl)	76 $\pm$ 43	72 $\pm$ 36	71 $\pm$ 33	68 $\pm$ 45	70 $\pm$ 46	77 $\pm$ 55
HDL-C (mg/dl)	66 $\pm$ 15	65 $\pm$ 16*	64 $\pm$ 16*	68 $\pm$ 14	66 $\pm$ 14*	66 $\pm$ 14
gLDL (%)	34.4 $\pm$ 4.0	32.6 $\pm$ 6.3	34.3 $\pm$ 4.3	35.7 $\pm$ 7.2	34.7 $\pm$ 5.7	35.9 $\pm$ 5.0
gHDL (%)	6.1 $\pm$ 2.4	6.0 $\pm$ 2.4	6.3 $\pm$ 2.6	6.0 $\pm$ 2.4	5.8 $\pm$ 2.4	6.0 $\pm$ 2.5

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ v.s. 0 hr

+ $p < 0.05$ v.s. same hour of before (Wilcoxon signed rank test)

RLP-C: RLP cholesterol, RLP-TG: RLP triglyceride,

TC: total cholesterol, TG: triglyceride,

HDL-C: HDL cholesterol, gLDL: glycated LDL,

gHDL: glycated HDL,

Before: before butter loading for a week

After: After butter loading for a week

Table 7. Changes of each lipid by butter loading (112 kcal)

— mixture of data before and after one week loading —

	Mean $\pm$ SD		
	0 hr n = 24	1 hr n = 24	2 hr n = 24
RLP cholesterol (mg/dl)	2.3 $\pm$ 1.4	2.4 $\pm$ 1.4	2.5 $\pm$ 1.9
RLP triglyceride (mg/dl)	7.7 $\pm$ 13.8	7.9 $\pm$ 10.3*	10.6 $\pm$ 15.9**
total cholesterol (mg/dl)	178 $\pm$ 35	175 $\pm$ 33*	173 $\pm$ 33**
triglyceride (mg/dl)	72 $\pm$ 43	71 $\pm$ 40	74 $\pm$ 44
HDL cholesterol (mg/dl)	67 $\pm$ 14	66 $\pm$ 15**	65 $\pm$ 15**
glycated LDL (%)	35.0 $\pm$ 5.8	33.7 $\pm$ 5.9	35.1 $\pm$ 4.7
glycated HDL (%)	6.1 $\pm$ 2.4	5.9 $\pm$ 2.3	6.1 $\pm$ 2.5

* p < 0.05, ** p < 0.01 v.s. 0 hr (Wilcoxon signed rank test)

Table 8. Changes of each lipid by butter loading (112 kcal) excluding a subject with hyperlipidemia

	Mean $\pm$ SD					
	Before			After		
	0 hr n = 11	1 hr n = 11	2 hr n = 11	0 hr n = 11	1 hr n = 11	2 hr n = 11
RLP-C (mg/dl)	2.2 $\pm$ 1.6	2.2 $\pm$ 1.3	1.9 $\pm$ 0.7	2.1 $\pm$ 1.2	2.2 $\pm$ 1.4	2.6 $\pm$ 2.4
RLP-TG (mg/dl)	7.2 $\pm$ 16.3	5.3 $\pm$ 7.9	5.0 $\pm$ 3.7	7.3 $\pm$ 12.8	9.2 $\pm$ 12.8	14.6 $\pm$ 22.3
TC (mg/dl)	168 $\pm$ 21	167 $\pm$ 20	163 $\pm$ 21*	170 $\pm$ 17	166 $\pm$ 18*	167 $\pm$ 18
TG (mg/dl)	71 $\pm$ 41	66 $\pm$ 31	64 $\pm$ 24	61 $\pm$ 41	64 $\pm$ 42	70 $\pm$ 52
HDL-C (mg/dl)	67 $\pm$ 15	66 $\pm$ 16	65 $\pm$ 16*	69 $\pm$ 14	67 $\pm$ 14*	67 $\pm$ 15
gLDL (%)	34.7 $\pm$ 4.1	33.3 $\pm$ 6.2	34.6 $\pm$ 4.4	35.7 $\pm$ 7.6	34.9 $\pm$ 5.9	36.0 $\pm$ 5.9
gHDL (%)	5.6 $\pm$ 1.7	5.6 $\pm$ 1.9	5.7 $\pm$ 1.8	5.4 $\pm$ 1.3	5.2 $\pm$ 1.2	5.4 $\pm$ 1.3

* p < 0.05, ** p < 0.01 v.s. 0 hr

+ p < 0.05 v.s. same hour of before (Wilcoxon signed rank test)

RLP-C: RLP cholesterol, RLP-TG: RLP triglyceride,

TC: total cholesterol, TG: triglyceride,

HDL-C: HDL cholesterol, gLDL: glycated LDL,

gHDL: glycated HDL,

Before: before butter loading for a week

After: After butter loading for a week

Table 9. Changes of each lipid by butter loading (112 kcal) excluding a subject with hyperlipidemia
— mixture of data before and after one week loading —

	Mean $\pm$ SD		
	0 hr n = 22	1 hr n = 22	2 hr n = 22
RLP cholesterol (mg/dl)	2.2 $\pm$ 1.4	2.2 $\pm$ 1.3	2.3 $\pm$ 1.8
RLP triglyceride (mg/dl)	7.3 $\pm$ 14.3	7.3 $\pm$ 10.6	9.8 $\pm$ 18.4*
total cholesterol (mg/dl)	169 $\pm$ 19	167 $\pm$ 19	165 $\pm$ 19*
triglyceride (mg/dl)	66 $\pm$ 40	65 $\pm$ 36	67 $\pm$ 39
HDL cholesterol (mg/dl)	68 $\pm$ 14	67 $\pm$ 15**	66 $\pm$ 15*
glycated LDL (%)	35.2 $\pm$ 6.0	34.1 $\pm$ 5.9	35.3 $\pm$ 4.8
glycated HDL (%)	5.5 $\pm$ 1.5	5.4 $\pm$ 1.6	5.6 $\pm$ 1.5

* p < 0.05, ** p < 0.01 v.s. 0 hr (Wilcoxon signed rank test)

Table 10. Changes of each lipid by margarine loading (112 kcal) in all subjects

	Mean $\pm$ SD					
	Before			After		
	0 hr n = 11	1 hr n = 11	2 hr n = 11	0 hr n = 11	1 hr n = 11	2 hr n = 11
RLP-C (mg/dl)	3.7 $\pm$ 1.8	4.0 $\pm$ 1.5	4.0 $\pm$ 1.8	3.1 $\pm$ 1.4	3.4 $\pm$ 1.5	3.5 $\pm$ 1.8
RLP-TG (mg/dl)	7.4 $\pm$ 9.1	9.4 $\pm$ 11.2*	11.9 $\pm$ 8.3	7.5 $\pm$ 8.5	8.1 $\pm$ 7.3	12.9 $\pm$ 10.5*
TC (mg/dl)	196 $\pm$ 28	195 $\pm$ 25	194 $\pm$ 25	191 $\pm$ 36	191 $\pm$ 37	188 $\pm$ 37*
TG (mg/dl)	75 $\pm$ 33	74 $\pm$ 35	76 $\pm$ 35	65 $\pm$ 27	68 $\pm$ 30	74 $\pm$ 36
HDL-C (mg/dl)	65 $\pm$ 12	64 $\pm$ 12	65 $\pm$ 14	67 $\pm$ 14	65 $\pm$ 16	66 $\pm$ 14
gLDL (%)	32.4 $\pm$ 4.4	34.8 $\pm$ 5.7*	35.4 $\pm$ 5.2*	35.6 $\pm$ 4.8 ⁺	35.7 $\pm$ 5.7	37.2 $\pm$ 5.8
gHDL (%)	7.6 $\pm$ 2.8	7.3 $\pm$ 2.3	7.4 $\pm$ 2.4	7.2 $\pm$ 3.2	7.3 $\pm$ 3.2	7.5 $\pm$ 3.3**

* p < 0.05, ** p < 0.01 v.s. 0 hr

⁺ p < 0.05 v.s. same hour of before (Wilcoxon signed rank test)

RLP-C: RLP cholesterol, RLP-TG: RLP triglyceride,

TC: total cholesterol, TG: triglyceride,

HDL-C: HDL cholesterol, gLDL: glycated LDL,

gHDL: glycated HDL,

Before: before margarine loading for a week

After: After margarine loading for a week

Table 11. Changes of each lipid by margarine loading (112 kcal)

— mixture of data before and after one week loading —

	Mean $\pm$ SD		
	0 hr n = 22	1 hr n = 22	2 hr n = 22
RLP cholesterol (mg/dl)	3.4 $\pm$ 1.6	3.7 $\pm$ 1.5*	3.8 $\pm$ 1.8
RLP triglyceride (mg/dl)	7.7 $\pm$ 8.7	8.9 $\pm$ 9.5	12.7 $\pm$ 9.3**
total cholesterol (mg/dl)	194 $\pm$ 32	193 $\pm$ 31	191 $\pm$ 31
triglyceride (mg/dl)	70 $\pm$ 30	71 $\pm$ 33	75 $\pm$ 35
HDL cholesterol (mg/dl)	66 $\pm$ 13	64 $\pm$ 14	66 $\pm$ 14
glycated LDL (%)	34.0 $\pm$ 4.8	35.3 $\pm$ 5.6	36.3 $\pm$ 5.5**
glycated HDL (%)	7.4 $\pm$ 2.9	7.3 $\pm$ 2.7	7.5 $\pm$ 2.8

* p < 0.05, ** p < 0.01 v.s. 0 hr (Wilcoxon signed rank test)

Table 12. Changes of each lipid by margarine loading (112 kcal) excluding a subject with hyperlipidemia

	Mean $\pm$ SD					
	Before			After		
	0 hr n = 10	1 hr n = 10	2 hr n = 10	0 hr n = 10	1 hr n = 10	2 hr n = 10
RLP-C (mg/dl)	3.4 $\pm$ 1.5	3.7 $\pm$ 1.3	3.5 $\pm$ 0.7	2.7 $\pm$ 0.7	3.0 $\pm$ 0.9	3.0 $\pm$ 0.6
RLP-TG (mg/dl)	6.4 $\pm$ 8.9	8.8 $\pm$ 11.6**	10.2 $\pm$ 6.3	6.3 $\pm$ 7.8	7.2 $\pm$ 7.0	10.6 $\pm$ 7.3
TC (mg/dl)	189 $\pm$ 19	190 $\pm$ 19	189 $\pm$ 21	181 $\pm$ 15 ⁺	180 $\pm$ 14 ⁺	178 $\pm$ 15 ⁺
TG (mg/dl)	69 $\pm$ 28	69 $\pm$ 32	69 $\pm$ 28	59 $\pm$ 21	62 $\pm$ 25	66 $\pm$ 28
HDL-C (mg/dl)	67 $\pm$ 12	65 $\pm$ 11	67 $\pm$ 13	68 $\pm$ 14	67 $\pm$ 16	67 $\pm$ 13
gLDL (%)	32.5 $\pm$ 4.7	35.3 $\pm$ 5.7*	35.9 $\pm$ 5.2	36.0 $\pm$ 4.9 ⁺	36.1 $\pm$ 5.9	37.6 $\pm$ 6.0
gHDL (%)	6.9 $\pm$ 1.8	6.8 $\pm$ 1.3	6.8 $\pm$ 1.4	6.4 $\pm$ 1.6 ⁺	6.4 $\pm$ 1.4	6.6 $\pm$ 1.7*

* p < 0.05, ** p < 0.01 v.s. 0 hr

+ p < 0.05 v.s. same hour of before (Wilcoxon signed rank test)

RLP-C: RLP cholesterol, RLP-TG: RLP triglyceride,

TC: total cholesterol, TG: triglyceride,

HDL-C: HDL cholesterol, gLDL: glycated LDL,

gHDL: glycated HDL,

Before: before margarine loading for a week

After: After margarine loading for a week

Table 13. Changes of each lipid by margarine loading (112 kcal) excluding a subject with hyperlipidemia

— mixture of data before and after one week loading —

	Mean $\pm$ SD		
	0 hr n = 20	1 hr n = 20	2 hr n = 20
RLP cholesterol (mg/dl)	3.0 $\pm$ 1.2	3.4 $\pm$ 1.1*	3.2 $\pm$ 0.7
RLP triglyceride (mg/dl)	7.3 $\pm$ 8.6	8.6 $\pm$ 9.6	11.9 $\pm$ 8.7**
total cholesterol (mg/dl)	185 $\pm$ 17	185 $\pm$ 17	183 $\pm$ 19
triglyceride (mg/dl)	64 $\pm$ 24	65 $\pm$ 28	68 $\pm$ 28
HDL cholesterol (mg/dl)	67 $\pm$ 13	66 $\pm$ 13	67 $\pm$ 13
glycated LDL (%)	34.2 $\pm$ 5.0	35.7 $\pm$ 5.7*	36.7 $\pm$ 5.5**
glycated HDL (%)	6.6 $\pm$ 1.7	6.6 $\pm$ 1.3	6.7 $\pm$ 1.5

* p < 0.05, ** p < 0.01 v.s. 0 hr (Wilcoxon signed rank test)