

ORIGINALES BREVES

Efecto sobre el fibrinógeno plasmático del tratamiento de la hipercolesterolemia con pravastatina

J. Murciano Revert, J.J. Martínez-Lahuerta, L. Aleixandre Porcar y M. Debón Belda

Centro de Atención Primaria Pintor Stolz. Valencia.

Objetivo. Determinar si el tratamiento de la hipercolesterolemia con pravastatina produce modificaciones en el fibrinógeno plasmático.

Diseño. Estudio descriptivo, prospectivo, de intervención farmacológica, con dos cortes transversales, uno inicial y otro tras 6 meses de tratamiento con pravastatina.

Emplazamiento. Zona básica ubicada en la periferia de Valencia.

Pacientes. Hipercolesterolémicos diagnosticados *de novo* y tratados con pravastatina durante 6 meses. El cálculo del tamaño muestral se realizó para datos apareados con un error alfa del 0,05 y beta del 20%. La diferencia en el fibrinógeno considerada de interés se estableció en 40 mg/dl. La variabilidad se dedujo de una minimuestra de 15 casos obteniendo un total de 57 pacientes. Se registró: sexo, edad, talla, peso, IMC, recuento, fórmula, VSG, glucemia, colesterol total, cHDL, cLDL y triglicéridos.

Mediciones y resultados principales. La edad media fue de 55,9 años, la talla de 161,9 cm y el peso inicial de 73,9 kg (IMC medio, 28,1 kg/m²). Tras el tratamiento de 6 meses con pravastatina (10/20 mg/día), no encontramos diferencias significativas en glucemia, VSG y leucocitos. Sí en el peso, que disminuyó 1,5 kg (0,6 kg/m²), la PAS (4,3 mmHg) y la PAD (2,7 mmHg) de media. En cuanto a los lípidos, encontramos las siguientes diferencias: descenso de 42,3 mg/dl (15,2%) en la media del colesterol total, de 27 mg/dl (14,5%) en el cLDL y de 36,2 mg/dl (21,9%) en los triglicéridos. Detectamos un incremento medio en el cHDL de 4,4 mg/dl. En cuanto al fibrinógeno, hubo una disminución media de 43,7 mg/dl (11,9%).

Conclusión. Hemos observado una disminución del fibrinógeno plasmático del 11,9% en pacientes hipercolesterolémicos tratados con pravastatina.

Palabras clave: Fibrinógeno. Pravastatina. Hipercolesterolemia.

EFFECT ON PLASMA FIBRINOGEN OF HYPERCHOLESTEROLAEMIA TREATMENT WITH PRAVASTATIN

Objective. To determine whether hypercholesterolaemia treatment with pravastatin causes modifications in plasma fibrinogen.

Design. Descriptive, prospective pharmacological intervention study, with two transversal cuts, one at the start and one after 6 months pravastatin treatment.

Setting. Health area located in the suburbs of Valencia.

Patients. Hypercholesterolaemia cases diagnosed *de novo* and treated with pravastatin for 6 months. Sample size was calculated for paired data with an alpha error of 0.05 and a beta error of 20%. The fibrinogen difference thought relevant was set at 40 mg/dl. Variability was deduced from a mini-sample of 15 cases, obtaining a total of 57 patients. Sex, age, height, weight, BMI, count, formula, globular sedimentation rate (GSR), glucemia, total, HDL and LDL cholesterol, and triglycerides were recorded.

Measurements and main results. Mean age was 55.9, height 161.9 cm and initial weight 73.9 kg (mean BMI 28.1 kg/m²). After six months pravastatin treatment (10/20 mg/day) we found no significant differences in glucemia, GSR or leukocytes. There were differences in weight, that fell by 1.5 kg (0.6 kg/m²), systolic pressure (4.3 mmHg) and diastolic pressure (2.7 mmHg) on average. We found the following differences for lipids: 42.3 mg/dl (15.2%) drop in mean total cholesterol, 27 mg/dl (14.5%) in LDL cholesterol, and 36.2 mg/dl (21.9%) in triglycerides. We found a mean increase in HDL cholesterol of 4.4 mg/dl. There was a mean drop of 43.7 mg/dl (11.9%) in fibrinogen.

Conclusions. We found an 11.9% drop of plasma fibrinogen in patients with hypercholesterolaemia treated with pravastatin.

Key words: Fibrinogen. Pravastatin. Hypercholesterolaemia.

(Aten Primaria 2001; 27: 417-421)

Correspondencia: Dr. José Murciano Revert.
CAP Pintor Stolz. C/ Pintor Stolz, 35. 46018 Valencia.
Correo electrónico: cspstolzmg@meditex.es

Manuscrito aceptado para su publicación el 29-I-2001.

Introducción

La investigación en las últimas décadas ha identificado importantes predictores de enfermedad aterosclerosa. El conocimiento de estos factores de riesgo cardiovascular (FFRCV) modificables y su aplicación clínica ha propiciado una considerable reducción de la morbimortalidad cardiovascular, particularmente en determinados países como Estados Unidos, Australia o Canadá. También en España el riesgo de fallecer por una enfermedad cardiovascular está disminuyendo desde mediados de los años setenta, sobre todo debido al descenso de la mortalidad cerebrovascular.

Los principales FFRCV como son la hipertensión arterial, el tabaquismo y la hipercolesterolemia, siguen siendo muy prevalentes en la sociedad española, ya que sólo un 21,8% de los pacientes incluidos en el programa de actividades preventivas y de promoción de la salud (PAPPS) mediante detección oportunista no presenta ninguno de los 3 principales FFRCV¹. Si nos atenemos a la hipercolesterolemia, en un estudio realizado en la población española de 35-64 años de edad, se observa que el 18% tiene un colesterol plasmático > 250 mg/dl y un 58% lo tiene > 200 mg/dl².

Por otro lado, en los últimos años diversos estudios epidemiológicos prospectivos han puesto de manifiesto una probable relación causal entre niveles altos de fibrinó-

geno y enfermedades cardiovasculares, tanto cardiopatía isquémica como accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica, y que además tiene correlación con otros FFRCV³⁻⁵.

El objetivo del presente trabajo es observar si se produce modificación en las cifras de fibrinógeno plasmático en un grupo de pacientes hipercolesterolémicos tratados con pravastatina, estatina inhibidora competitiva de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa).

Sujetos y métodos

Durante 1998 se realizó un estudio de carácter observacional, descriptivo y prospectivo, con un seguimiento de 6 meses, en un centro de salud urbano.

Los sujetos del estudio fueron seleccionados según se fueron detectando en el centro pacientes con hipercolesterolemia no diagnosticados ni tratados previamente, durante un período de 4 meses a lo largo de 1998. En la selección de la muestra se descartaron las mujeres embarazadas, las que tomaban anticonceptivos hormonales, pacientes con contraindicación para el uso de estatinas, así como aquellos pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica, los que presentaban neoplasias y/o metástasis, patología tiroidea, hepatopatías, miopatías, alcoholismo e insuficiencia renal crónica, y también los que sufrían un proceso inflamatorio agudo o crónico o aquellos que tomaban medicamentos que pudiesen modificar las concentraciones de fibrinógeno plasmático como heparina, prazosín, estreptocinasa, fibratos, pentoxifilina, ticlopidina, dobsilato cálcico, lisinopril y esteroides anabolizantes⁶.

El tamaño de la muestra se calculó para encontrar diferencias entre medias de muestras apareadas con un error alfa del 0,05 y beta del 20%. La diferencia en la concentración plasmática de fibrinógeno de interés clínico se estableció en 40 mg/dl, porque este valor representa aproximadamente el 10% del valor medio dado en un estudio realizado en nuestro centro con anterioridad y en el que obtuvimos una media para las cifras de fibrinógeno plasmático de 392 mg/dl⁷.

La variancia (9604) se obtuvo de una muestra de 15 pacientes (desviación estándar [DE], 98, y media, 371 mg/dl). El número mínimo de pacientes resultante fue de 48, que se incrementó en un 20% por las pérdidas posibles durante el seguimiento, siendo la muestra definitiva de 58 pacientes.

Inicialmente fueron tratados con dieta durante 6 meses, y si con posterioridad seguían con el colesterol elevado, lo cual sucedió en todos los casos, ya que ninguno consiguió normalizar sus cifras de colesterol sólo con tratamiento dietético, se les trató farmacológicamente siguiendo los criterios del National Cholesterol Education Program (NCEP-II)⁸ de 1994 (colesterol total > 270 mg/dl o bien > 240 mg/dl y al menos dos de entre los siguientes FFRCV: ser varón \geq 55 años, historia familiar de cardiopatía isquémica prematura, tabaquismo, hipertensión arterial o diabetes mellitus) con pravastatina a dosis de 10 o 20 mg/día, según el criterio de su médico de cabecera durante otro período de 6 meses. Durante este tiempo los pacientes fueron vistos cada mes, reforzando en cada visita las pautas higiénico-dietéticas e insistiendo en la necesidad de la correcta cumplimentación del tratamiento farmacológico.

Los parámetros que se registraron fueron sexo y edad, peso y talla, índice de masa corporal (IMC), si eran fumadores y en qué cantidad, presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD). Se les practicó un análisis de sangre tras 12 horas de ayuno, que incluyó: recuento, fórmula leucocitaria y velocidad de sedimentación globular (VSG), glucemia, colesterol total, colesterol HDL (cHDL), colesterol LDL (cLDL), triglicéridos y fibrinógeno, repitiéndose las mismas determinaciones a los 6 meses de tratamiento. Las muestras para las analíticas se extrajeron a la misma hora del día y con una temperatura en la sala de extracciones de 22 °C.

El fibrinógeno se determinó con un analizador centrífugo nefelométrico (Automated Coagulation Laboratory, modelo 810 de Instrumentation Laboratory) y mediante el reactivo IL Test PT-Fibrinógeno HS 84682-10, en el laboratorio de análisis clínicos del centro de especialidades de referencia.

Tras practicar la primera analítica, se descartaron aquellos pacientes con VSG a la primera hora superior a 20 mm, debido a que podían presentar un cuadro inflamatorio subclínico y también por la

estrecha relación existente entre la VSG y el fibrinógeno⁷.

Sobre los pacientes que completaron el estudio, y para comparar las medias de los factores estudiados, se aplicó el test paramétrico de la t de Student para datos apareados tras comprobar en la muestra las condiciones de aplicabilidad del mismo. Los resultados cuantitativos se expresan en forma de media aritmética y su intervalo de confianza del 95% (IC del 95%). Para el tratamiento estadístico de los datos obtenidos se utilizó el programa informático SPSS versión 6.0.

Resultados

La muestra total estudiada fue de 57 pacientes (un paciente abandonó el estudio por cambio de domicilio), de los cuales 37 eran mujeres y 20 varones, con una edad media de 55,9 años (IC del 95%, 53,3-58,5) dentro de un intervalo de 29-78 años. La talla media fue de 161,9 cm (IC del 95%, 159,5-164,4) y el peso medio inicial de 73,9 kg (IC del 95%, 70,1-77,7), IMC medio de 28,1 kg/m² (IC del 95%, 27,0-29,2). Del total de los pacientes 15 eran fumadores (26,3%), los cuales en todos los casos siguieron fumando a la finalización del estudio, si bien un paciente redujo el número de cigarrillos fumados al día a la mitad.

En 18 casos de los 57 el tratamiento se realizó con 10 mg/día de pravastatina, mientras que en los 39 restantes se dieron 20 mg/día (media, 16,8 mg/día).

Los valores de los parámetros físicos y bioquímicos analizados al inicio y tras los 6 meses de tratamiento se reflejan en la tabla 1.

No se encontraron diferencias significativas en las determinaciones de glucemia, VSG y número de leucocitos, mientras sí se hallaron en el resto de parámetros físicos y bioquímicos estudiados. Así, el peso disminuyó una media de 1,5 kg (IC del 95%, 0,80-2,2), hubo un descenso medio del IMC de 0,6 kg/m² (IC del 95%, 0,3-0,85), la PAS descendió una media de 4,3 mmHg (IC del 95%, 2,1-

TABLA 1. Valores al inicio y tras 6 meses de tratamiento con pravastatina de los parámetros biológicos estudiados

Parámetro	Inicial	Final	P
Peso (kg)	73,7	72,2	0,000 ^a
PAS (mmHg)	141,0	136,7	0,000 ^a
PAD (mmHg)	84,0	81,2	0,002 ^a
Colesterol total ^b	279,1	236,8	0,000 ^a
Fibrinógeno ^b	367,3	323,6	0,000 ^a
cLDL ^b	185,8	158,8	0,000 ^a
cHDL ^b	54,1	58,5	0,037 ^a
Triglicéridos ^b	165,6	129,4	0,002 ^a
Glucemia ^b	98,1	95,7	0,201
Leucocitos (n.º)	7.720	7.117	0,702
VSG (mm)	8,0	7,8	0,792

^aSignificativos al 95%. ^bEn mg/dl.

TABLA 2. Diferencias en valores absolutos y porcentuales de los parámetros estudiados y que presentan diferencias estadísticamente significativas

Parámetro	Absoluto	%
Peso	-1,5 kg	-2,0
PAS	-4,3 mmHg	-3,0
PAD	-2,8 mmHg	-3,3
Colesterol total	-42,3 mg/dl	-15,2
Fibrinógeno	-43,7 mg/dl	-11,9
cLDL	-27,0 mg/dl	-14,5
cHDL	+ 4,4 mg/dl	+ 8,1
Triglicéridos	-36,2 mg/dl	-21,9

TABLA 3. Determinantes más importantes de la concentración plasmática de fibrinógeno

Factores que incrementan el fibrinógeno	Factores que disminuyen el fibrinógeno
Fumar cigarrillos	Consumo de alcohol
Edad	Ejercicio de forma regular
Raza negra	Reducción ponderal
Menopausia	Dejar de fumar
Contraceptivos orales	Sustitución hormonal posmenopáusica
Sobrepeso	
Diabetes mellitus	
Hipertensión arterial	
Hiperlipoproteinemia	
Procesos inflamatorios	

Modificada de Ernst⁴.

6,5) y de 2,7 mmHg (IC del 95%, 1,0-4,8) la PAD.

En cuanto a los lípidos, encontramos las siguientes diferencias: descenso de 42,3 mg/dl (IC del 95%, 31,9-52,7) en la media del

colesterol total, de 27 mg/dl (IC del 95%, 14,0-40,0) en el cLDL, y de 36,2 mg/dl (IC del 95%, 14,6-57,7) en los triglicéridos. Observamos asimismo un incremento medio en la cifra de cHDL de 4,4

mg/dl (IC del 95%, 0,3-8,6). En cuanto al fibrinógeno, se produjo una disminución de 43,7 mg/dl (IC del 95%, 26,6-60,9) en la media.

Los descensos relativos en los parámetros en los que detectamos diferencias significativas se resumen en la tabla 2.

Discusión

Desde que en el año 1980 se publicó el Northwick Park Heart Study (NPHS)³, primer estudio epidemiológico longitudinal que incluyó el fibrinógeno entre los posibles FFRCV, otros han venido a confirmar sus hallazgos^{4,9}. En dicho estudio se encontró asociación entre fibrinógeno y enfermedad cardiovascular, independientemente de otros FFRCV. También se observó en este y otros trabajos que existían asociaciones entre fibrinógeno y otros FFRCV (tabla 3)^{4,5}.

Los mecanismos por los que el fibrinógeno elevado podría favorecer la ateromatosis todavía no son plenamente conocidos, pero es sabido que el fibrinógeno influye fuertemente en la hemostasia, viscosidad sanguínea, hemorreología, agregación plaquetaria y función endotelial¹⁰, favoreciendo un estado de hipercoagulabilidad que a su vez podría predisponer la aterotrombosis intravascular. La pravastatina es un inhibidor competitivo de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, enzima limitadora de la síntesis hepática de colesterol. Esta inhibición provoca un aumento compensatorio de la actividad de los receptores hepáticos de las lipoproteínas de baja densidad, lo que origina una fijación del cLDL plasmático y por tanto una disminución de las concentraciones de colesterol total y cLDL que en el caso de la pravastatina, usada habitualmente a dosis de 10-40 mg/día, es de un 16-30%. Produce además una moderada reducción de los triglicéridos

y un discreto incremento del cHDL¹¹, lo que se traduce en una disminución de la probabilidad de presentar episodios cardiovasculares, como ha sido puesto de manifiesto en estudios tanto de prevención primaria como secundaria.

Pero en los últimos años se han publicado estudios que sugieren que las estatinas, y en concreto la pravastatina, podrían influir en la disminución de los episodios cardiovasculares no sólo a través de sus acciones sobre los lípidos, sino también a través de mecanismos no lipídicos, tales como modificaciones de la función endotelial, de las respuestas inflamatorias subendoteliales, de la estabilidad de la placa de ateroma y a nivel de la formación del trombo, donde el fibrinógeno tiene una acción capital¹²⁻¹⁵.

El efecto que la pravastatina ejerce sobre el fibrinógeno no está totalmente aclarado, ya que los estudios realizados para evaluarlo son por una parte escasos e incluso algunos hasta contradictorios. El más clásico de estos estudios es el de Wada et al¹⁶, realizado en Japón en 1992, sobre una muestra de 48 pacientes de ambos sexos con una edad media de 55 años y un colesterol total inicial > 280 mg/dl. Fueron tratados con 10 mg/día de pravastatina y seguidos durante 3 meses, al cabo de los cuales observaron que el fibrinógeno había descendido un 6,6%. Otros estudios de características y resultados parecidos son los de Avellone et al¹¹ y el de Tsuda et al¹⁷, realizados ambos sobre pacientes con hiperlipidemia tipo II y en los que obtienen una disminución del fibrinógeno, respectivamente, del 6,9 y 12,9%, si bien en estos casos las dosis de pravastatina utilizadas fueron algo superiores (20 mg de pravastatina/día en el primero y 10-15 mg/día en el segundo). Estudios más recientes obtienen como resultado un descenso del fibrinógeno utilizando 20 mg/día de pra-

vastatina, en pacientes que previamente habían presentado un infarto de miocardio¹⁵ o con diabetes mellitus tipo 2¹⁸. Sin embargo, 2 estudios recientes publicados ambos por Dangas et al^{13,14}, en los que estudian el efecto de pravastatina tanto sobre los lípidos como sobre diversos factores de la hemostasia y la trombogénesis en pacientes con cHDL elevado, y en los que se analizaban entre otros parámetros el fibrinógeno, observan que al final de un seguimiento de 6 meses se produce un aumento significativo de las cifras del fibrinógeno, aunque no llegaron a superar las cifras consideradas de normalidad. En cuanto a los otros parámetros estudiados y que han mostrado cambios significativos, se encuentran el peso, el IMC, la PAS y la PAD, siendo estas variaciones en todos ellos menores del 4%. Tal vez estas diferencias sean debidas, con mucha probabilidad, al seguimiento que se realiza de los pacientes en este tipo de estudios, y que incluye el refuerzo en las recomendaciones higiénico-dietéticas. Por otro lado, hay que tener en cuenta el efecto que la reducción del peso corporal puede haber tenido en la disminución de las cifras de fibrinógeno plasmático (así como sobre el colesterol y la presión arterial), ya que es uno de los factores que puede provocarla⁴ (tabla 3), si bien no existen estudios que aborden específicamente este tema. Aun así, y sin desprestigiar el efecto beneficioso que la disminución del peso corporal puede haber tenido, no parece que este descenso, mucho más moderado que el del fibrinógeno, pueda ser la única justificación de su reducción. En cualquier caso, ello constituye una limitación en la interpretación de los resultados obtenidos cuya aclaración precisaría de otros estudios diseñados al efecto.

Otra cuestión a aclarar es si el efecto de la pravastatina sobre el fibrinógeno es específico o bien se

trata de un efecto de «clase» propio de todas las estatinas. En principio nada parece oponerse a que ello pueda ser así, si bien los estudios de que disponemos son muy escasos, a veces contradictorios y en ocasiones inexistentes (caso de la cerivastatina). Por todo lo cual, consideramos que aclarar de modo inequívoco estos aspectos precisaría de más estudios. Por tanto, y como conclusión, hemos observado una disminución de las cifras de fibrinógeno plasmático en pacientes con hipercolesterolemia tratados con pravastatina de un 11,9% respecto de la cifra media inicial, lo cual está en consonancia con la mayoría de estudios publicados, aunque este hallazgo no se constata en todos ellos.

Agradecimientos

Agradecemos a los Dres. Luis Estañ Yago, Amparo Maneu Ferrer, Berta Medina Engler, Vicente Penades Vaya, Francisco Carbonell Franco, Luis Estal Andrés, José Gomis Ferrando y Rosario González Candela la colaboración prestada en el desarrollo del estudio.

Bibliografía

1. Villar F, Maiques A, Brotons J, Torcal A, Lorenzo J, Vilaseca JR et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares: aplicaciones prácticas del riesgo cardiovascular. *Aten Primaria* 1999; 24: 66-75.
2. Banegas JR, Villar F, Pérez de Andrés C, Jiménez García-Pascual R, Gil E, Muñoz J et al. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. *Rev San Hig Pub* 1993; 67: 419-445.
3. Meade TW, North WRS, Chakrabarti R, Stirling Y, Haines AP, Thompson SG et al. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980; i: 1050-1053.
4. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-963.
5. Folsom AR, Rasmussen M, Chambless LE, Alecsic N, Nieto FJ. Deter-

- minants of population changes in fibrinogen and factor VII over 6 years: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 601-606.
6. Ernst E, Resch KL. Therapeutic interventions to lower plasma fibrinogen concentration. *Eur Heart J* 1995; 16: 47-53.
7. Murciano J, Martínez-Lahuerta J, Albert E. Relación de la concentración plasmática del fibrinógeno con la edad, sexo y otros factores de riesgo cardiovascular. *Semergén* 1997; 23: 471-475.
8. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89: 1329-1445.
9. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Asociación entre fibrinógeno, proteína C reactiva, albúmina o recuento leucocitario y cardiopatía isquémica. *JAMA (ed. Esp.)* 1998; 7: 399-406.
10. Villaverde CA. El fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular. Incidencia de los fibratos. *Cardiovascular Risk Factors* 1994; 3: 30-45.
11. Avellone G, Di Garbo V, Cordova RM, Raneli G, De Simone R, Bompiani GD. Changes induced by pravastatin treatment on hemostatic and fibrinolytic patterns in patients with type IIb hyperlipoproteinemia. *Therapeutic Research* 1994; 55: 1335-1344.
12. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-1650.
13. Dangas G, Smith DA, Badimon JJ, Unger AH, Shao JH, Meraj P et al. Gender differences in blood thrombogenicity in hyperlipidemic patients and response to pravastatin. *Am J Cardiol* 1999; 84: 639-643.
14. Dangas G, Badimon JJ, Smith DA, Unger AH, Levine D, Shao JH et al. Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1294-1304.
15. Di Garbo V, Bono M, Di Raimondo D, De Simone R, Raneli G, Avellone G. Non lipid dose-dependent effects of pravastatin treatment on hemostatic system and inflammatory response. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 277-284.
16. Wada H, Mori Y, Kaneko T, Wakita Y, Minamikawa K, Ohiwa M et al. Hypercoagulable state in patients with hypercholesterolemia: effects of pravastatin. *Clinical Therapeutics* 1992; 14: 829-834.
17. Tsuda Y, Satoh K, Kitadai M, Takahashi T, Izumi Y, Hosomi N. Effects of pravastatin sodium and simvastatin on plasma fibrinogen level and blood rheology in type II hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1996; 122: 225-233.
18. Miossec P, Zkhir F, Paries J, David-Dufilho M, Devynck MA, Valensi PE. Effect of pravastatin on erythrocyte rheological and biochemical properties in poorly controlled type II diabetic patients. *Diabet Med* 1999; 16: 424-430.