

# Efecto antiaterogénico de la atorvastatina en pollos alimentados con una dieta rica en colesterol

J.V. Ortega<sup>a</sup>, B. García-Pérez<sup>b</sup>, J. Fernández-Pardo<sup>c</sup>, MT. Castells<sup>d</sup>, S. Escobar<sup>e</sup> y M. Valdés<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Los Arcos. Santiago de la Ribera. <sup>b</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>c</sup>Hospital General Universitario. Murcia. <sup>d</sup>Universidad de Murcia. <sup>e</sup>Veterinario avícola.

---

**Fundamento.** El modelo animal de aves para el estudio experimental de la aterosclerosis ha sido poco utilizado.

**Objetivo.** Demostrar el efecto antiaterogénico de la atorvastatina a dosis de 3 mg/kg/día en pollos alimentados con una dieta rica en colesterol.

**Métodos.** Se han utilizado 18 pollos de raza Leghorn, de 15 días de edad, separados al azar en tres grupos: *a*) grupo control, alimentado con dieta normal; *b*) grupo aterogénico, con dieta rica en huevos, y *c*) grupo aterogénico tratado con atorvastatina. Transcurridas 8 semanas, se procedió al sacrificio de los animales, previa extracción de muestras sanguíneas para realizar distintas determinaciones. Se disecó la aorta torácica y abdominal para, tras tinción con Sudán III, cuantificar por planimetría la extensión y desarrollo de las placas arteroscleróticas, comparando los resultados de cada grupo.

**Resultados.** En el grupo tratado con atorvastatina, las concentraciones (media  $\pm$  desviación estándar) de colesterol LDL fueron significativamente más bajas que en el grupo aterogénico control ( $159,6 \pm 69,5$  frente a  $291,0 \pm 144,1$  mg/dl;  $p < 0,05$ ). Similares diferencias se observaron en las concentraciones de colesterol no HDL ( $163,8 \pm 70,1$  frente a  $295,2 \pm 144,5$  mg/dl;  $p < 0,05$ ) y en el porcentaje del área aórtica afectada por la placa arterosclerótica ( $6,0 \pm 4,9\%$  frente al  $18,7 \pm 3,2\%$ ;  $p < 0,01$ ). Los restantes parámetros analizados no presentaron diferencias significativas entre los distintos grupos.

**Conclusiones.** En el presente modelo experimental, la atorvastatina disminuyó significativamente las concentraciones de cLDL y no HDL en un 45%, y redujo el desarrollo de arteriosclerosis aórtica en un 67%.

**Palabras clave:**

Pollos. Modelos animales. Colesterol. Aterosclerosis. Inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa. Atorvastatina.

---

## ANTIATHEROGENIC EFFECT OF ATORVASTATIN ON CHICKENS FED WITH A CHOLESTEROL ENRICHED DIET

**Background.** Experimental model of chickens for atherosclerosis has been poorly used.

**Objective.** To demonstrate the antiatherogenic effect of atorvastatin (3 mg/kg/day) on an experimental model of chickens fed with a cholesterol-rich diet.

**Methods.** Eighteen white 15 days-old Leghorn chickens were randomly allocated to one of three groups: *a*) control group, fed with a normal diet; *b*) atherogenic control group, fed with an egg rich diet, and *c*) atherogenic group treated with 3 mg/kg/day of atorvastatin. Eight weeks after, all the animals were sacrificed, blood samples being previously drawn to perform biological analysis. The thoracic and abdominal aorta was dissected to quantify by planimetry, after staining it with Sudan III, the extension and development of the atherosclerotic plaque, comparing the results of each group.

**Results.** In the group treated with atorvastatin, the levels (mean  $\pm$  standard deviation) of LDL cholesterol were significantly lower than in the atherogenic control group ( $159.6 \pm 69.5$  vs.  $291.0 \pm$

---

Correspondencia: Dr. J.V. Ortega Liarte.  
Hospital Los Arcos.  
Pº de Colón, 54. Santiago de la Ribera.  
30720 San Javier. Murcia.  
Correo electrónico: juanvicente.lia@terra.es

144.1 mg/dl;  $p < 0.05$ ). Similar differences were observed in the levels of non-HDL cholesterol ( $163.8 \pm 70.1$  vs.  $295.2 \pm 144.5$  mg/dl;  $p < 0.05$ ) and in the percentage of the aortic area affected by the plaque ( $6.0 \pm 4.9\%$  vs.  $18.7 \pm 3.2\%$ ;  $p < 0.01$ ). The remainder parameters did not show significant differences among the groups.

**Conclusions.** In the present experimental model, atorvastatin significantly decreased the concentrations of LDL and non-HDL cholesterol about 45% and reduced the development of aortic arteriosclerosis by 67%.

**Key words:**

Chickens. Animal models. Cholesterol. Atherosclerosis. Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors. Atorvastatin.

## Introducción

Los grandes estudios de intervención han demostrado los efectos beneficiosos de las estatinas en la reducción de la morbilidad cardiovascular en prevención secundaria<sup>1-3</sup> y primaria<sup>4,5</sup>. Paradójicamente, los ensayos clínicos angiográficos no han podido demostrar la regresión de las lesiones ateroscleróticas coronarias a pesar de la clara reducción de los episodios clínicos en los pacientes tratados con estatinas<sup>6</sup>. Sin embargo, en modelos experimentales de arteriosclerosis difusa sin denudación endotelial (hiperlipidemia e hipertensión), se ha podido demostrar que la terapéutica con estatinas conlleva una reducción de la progresión de la arteriosclerosis<sup>7</sup>. No obstante, la mayoría de estos experimentos han sido realizados en conejos, animales herbívoros y cuadrúpedos que, de forma espontánea, no desarrollan aterosclerosis; cuando ésta es inducida por una dieta hipercolesterolemia y con concentraciones séricas de colesterol muy por encima de las que se observan en la clínica humana, resulta ser una arteriosclerosis predominantemente xantomatosa, con una gran variabilidad individual en su extensión.

Dada la complejidad del desarrollo de la lesión aterosclerótica en el ser humano, resultaría interesante investigar en modelos animales en los que dicho desarrollo fuera más semejante a la enfermedad humana. Nuestra experiencia previa con aves<sup>8</sup> (gallos raza White Leghorn), desarrollando un modelo de aterosclerosis difusa con dieta hiperlipémica, confirmó las descripciones previas de otros autores<sup>9</sup> respecto a las semejanzas de las lesiones con las humanas. En consecuencia, se propone el modelo animal de aves para el estudio de la aterosclerosis por ser bípedos, omnívoros, hipercolesterolémicos, hiperglucémicos, que desarrollan lesiones ateroscleróticas espontáneas en la aorta abdominal con concentraciones de colesterol próximas a las de los humanos, así como por su fácil manejo y coste. Consideramos este modelo como el más adecuado en sustitución del mono y el cerdo y, por encima del usado habitualmente, el conejo<sup>10</sup>.

La atorvastatina es una estatina sintética con una gran ca-

pacidad para reducir la concentración de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Hasta el momento existen pocos estudios experimentales sobre su efecto antiaterosclerótico en animales y ninguno en aves<sup>11-19</sup>. Por esta razón, nos propusimos analizar el efecto de esta estatina, administrada por vía oral, sobre la progresión/regresión de la placa de aterosclerosis del pollo inducida con una dieta rica en colesterol.

## Métodos

El estudio se realizó en 18 pollos progenitores Broilers de la raza Leghorn. A los 7 días de vida se les vacunó frente a la bronquitis, y a los 14 días frente al Gumboro y a la peste aviar. A los 21 días fueron separados aleatoriamente en 3 grupos de 6 pollos cada uno, marcándolos con una anilla en la pata derecha, de color distinto en función del grupo al que pertenecían. El grupo A correspondía al control normal, el grupo B al control aterogénico y el C era el grupo aterogénico tratado con atorvastatina. Una vez seleccionados los grupos, los animales fueron alimentados con una dieta controlada durante las 8 semanas del estudio. El grupo A se alimentó con una dieta normal de puesta y engorde suplementada con un corrector vitamínico-mineral (Prodamix TM Avicultura N° 5. Grupo SETNA, Madrid, España), variando la cantidad en función de la edad. Los grupos B y C se alimentaron con una dieta a base de huevos hervidos (mezclados, dos sin cáscara y uno con cáscara), a la que se añadió un 2% de moyuelo, un 0,2% de sal común y un 1% de corrector vitamínico-mineral. Las dietas eran preparadas cada semana y fraccionadas en bolsas individuales diarias para su posterior conservación en un congelador. Diariamente se extraían las bolsas correspondientes y eran administradas *ad libitum*. La cantidad de alimento de la dieta del grupo B y C se modificaba en función del peso del animal a razón de 62 g de alimento/kg/día.

La atorvastatina fue preparada semanalmente utilizando la sustancia original en polvo (lote XH 13862649, Pfizer, S.A. Madrid, España) y diluida en polietilenglicol (1 ml) para obtener una concentración de 3 mg/kg/día de dicho fármaco. Se administraba en una sola dosis diaria a cada pollo del grupo C, abriéndole el pico e introduciéndole la solución con una jeringuilla, para asegurar su toma. A los animales de los grupos A y B, para minimizar el efecto placebo, se les administraba 1 ml de polietilenglicol sin fármaco de la misma forma que a los del grupo C.

Al término de las 8 semanas, se procedió al sacrificio de los animales. Después de 12 h de ayuno, se les extraía la sangre de la vena axilar o yugular necesaria para las determinaciones bioquímicas y las pruebas de coagulación que se realizaron en el laboratorio del Hospital Los Arcos de Santiago de la Ribera, utilizando métodos automatizados convencionales. Una vez realizada la extracción sanguínea, los animales eran anestesiados con 150-200 mg de pentobarbital, administrado por vía intraperitoneal, para conseguir un sueño profundo y rápido que permitiera la disección, consistente en una incisión longitudinal desde el cuello hasta el ano para abrir el peritoneo y el esternón. A continuación, se seccionaba la tráquea y el esófago y se procedía a la extracción del árbol vascular junto con el corazón, desde los troncos supraaórticos hasta las ilíacas, cerca de su bifurcación. Una vez separado completamente el árbol vascular del animal, se seccionaba longitudinalmente la aorta, desde el cayado hasta ambas ilíacas, fijándola con formol al 10% en tampón fosfato salino, con un pH de 7,4, durante 24 h hasta su posterior tinción mediante Sudán III. Una vez realizada la tinción, las muestras eran fotografiadas con un sistema Leitz Reprovit® (Ernst Leitz, Wetzlar, Alemania) incluyendo

**Tabla 1. Valores (media y desviación estándar) de los constituyentes biológicos analizados**

Parámetro	Grupo A	Grupo B	Grupo C	p*		
				A frente a B	A frente a C	B frente a C
Colesterol total (mg/dl)	151,8 ± 17,7	427,2 ± 183,3	290,2 ± 85,9	0,01	0,01	NS
Colesterol no HDL (mg/dl)	40,5 ± 12,6	295,2 ± 144,5	163,8 ± 70,1	0,01	0,01	0,05
cLDL (mg/dl)	33,2 ± 10,4	291,0 ± 144,1	159,6 ± 69,5	0,01	0,01	0,05
cHDL (mg/dl)	111,3 ± 12,0	132,0 ± 38,2	126,3 ± 26,1	NS	NS	NS
Triglicéridos (mg/dl)	36,7 ± 17,9	20,83 ± 5,1	21,2 ± 5,8	0,05	0,05	NS
Colesterol total/cHDL	1,4 ± 0,1	3,1 ± 0,4	2,3 ± 0,5	0,01	0,01	0,01
PCR (ng/ml)	0,23 ± 0,05	0,23 ± 0,14	0,18 ± 0,08	NS	NS	NS
Fibrinógeno (mg/dl)	154,3 ± 25,3	167,5 ± 28,4	167,7 ± 15,3	NS	NS	NS
Tiempo de protrombina (s)	209,7 ± 58,1	170,7 ± 44,9	234,5 ± 105,5	NS	NS	NS
TTPA (s)	162,8 ± 86,0	145,67 ± 37,0	182,8 ± 33,9	NS	NS	NS

Valores expresados como media ± desviación estándar.

NS: diferencia no significativa; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PCR: proteína C reactiva; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

\*Utilizando la prueba de la U de Mann-Whitney.

una escala de referencia para su posterior análisis morfométrico. Las fotografías fueron digitalizadas y tratadas por análisis de imagen empleando un software Microm Image Processing 4 (DIS, Barcelona, España). Se delimitó manualmente el contorno de las áreas de arteriosclerosis y las áreas totales de cada aorta para poder calcular los distintos parámetros morfométricos utilizados.

Como método estadístico se utilizó el paquete informático SPSS 9.0, aplicando en la comparación de los grupos la prueba de Kruskal-Wallis para los análisis globales y la U de Mann-Whitney para los análisis entre dos grupos; se fijó un nivel de significación de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Las concentraciones de los distintos constituyentes biológicos del modelo experimental utilizado se detallan en la tabla 1. Las concentraciones de colesterol total fueron más elevadas en los grupos alimentados con huevos (B y C) que en el grupo control alimentado con una dieta normal. El grupo tratado con atorvastatina (C) presentó una reducción relativa del 33% frente al grupo aterogénico (B), aunque sin alcanzar significación estadística. Es de destacar que las concentraciones de colesterol no HDL, cLDL y el cociente colesterol total/cHDL fueron significativamente más elevadas en los grupos alimentados con huevos. El tratamiento con atorvastatina redujo de forma significativa las concentraciones de cLDL ( $p < 0,01$  para todos los casos). No se objetivaron diferencias significativas al comparar la trigliceridemia, la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno, el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activada de los diferentes gru-

pos de estudio (tabla 1). Tampoco se apreciaron variaciones significativas en las cifras de transaminasas, lactato deshidrogenasa, gamma glutamil transferasa, fosfatasas alcalinas y creatina fosfoquinasa (datos no expuestos).

En la tabla 2 se expone el tamaño y la extensión relativa de las placas ateroscleróticas aórticas observados en los diferentes grupos, que fueron significativamente superiores en el grupo B. El área de placa relativa en el grupo tratado con atorvastatina fue un 67% inferior a la del grupo control aterogénico ( $p < 0,01$ ). También fueron significativamente menores en este grupo el perímetro de la placa ( $p < 0,01$ ) y sus diámetros máximo ( $p < 0,05$ ) y mínimo ( $p < 0,01$ ).

## Discusión

En el modelo utilizado de aterosclerosis experimental difusa en pollos alimentados con una dieta rica en colesterol y tratados con 3 mg/kg/día de atorvastatina, se ha observado una reducción significativa del 67% del área relativa de placa aterosclerótica. Este hallazgo se relacionó con una disminución del colesterol no HDL. En el conejo, modelo animal más utilizado de aterosclerosis difusa, se han obtenido resultados similares. De los 8 estudios que analizan el efecto de la atorvastatina en modelos animales<sup>11-18</sup>, solamente el de Bustos et al<sup>18</sup> cuantifica el desarrollo de la placa con técnicas macroscópicas, constatándose una reducción del área lesional en la arteria femoral entre el 50 y el 60%, con una dosis de 5 mg/kg/día administrada durante 4 semanas. En estudios experimentales con lovastatina y

**Tabla 2. Valores de los parámetros morfométricos de las lesiones aórticas**

Parámetro	Grupo A	Grupo B	Grupo C	p*		
				A frente a B	A frente a C	B frente a C
Área de placa relativa (%)	7,6 ± 1,7	18,7 ± 3,2	6,0 ± 4,9	0,01	NS	0,01
Perímetro de placa (mm)	30,0 ± 5,1	52,9 ± 4,1	28,8 ± 12,4	0,01	NS	0,01
Diámetro máximo (mm)	10,8 ± 1,8	18,2 ± 2,8	9,4 ± 4,2	0,01	NS	0,05
Diámetro mínimo (mm)	6,7 ± 1,1	11,3 ± 0,82	5,7 ± 2,3	0,01	NS	0,01

Valores expresados como media ± desviación estándar.

NS: no significativo. \*U de Mann-Whitney.

pravastatina se han obtenido reducciones del área de la placa entre un 60% y un 67%<sup>7,20</sup>. Mediante técnicas microscópicas y tinciones para fibras elásticas, Bocan et al han descrito reducciones del 67% del tamaño de la lesión ateromatosa<sup>11,16</sup>.

En cuanto a la modificación del perfil lipídico, Bocan et al<sup>11</sup> y Auerbach et al<sup>12</sup> han referido, en conejos alimentados con una dieta suplementada con 0,5% de colesterol, una reducción del colesterol total del 45%, administrando una dosis de atorvastatina semejante a la utilizada en este estudio. Utilizando una dosis mayor de atorvastatina, 10 mg/kg/día, se han conseguido reducciones superiores de colesterol total que alcanzan el 40%<sup>13</sup>. Sin embargo, en otros animales, como el cobaya, la eficacia de la atorvastatina para disminuir las concentraciones de colesterol total ha sido menor. En el presente estudio hemos objetivado una reducción de las concentraciones de colesterol total del 33%, a expensas del colesterol no HDL y, sobre todo, del cLDL, con una reducción del 45% respecto al grupo aterogénico, descensos similares a los descritos en conejos<sup>11-13,16,18</sup>. En los dos únicos ensayos realizados con atorvastatina en otros modelos animales, Burnett et al<sup>19</sup>, utilizando cerdos miniatura, obtuvieron, a igual dosis que en nuestro estudio, una reducción del 16% en el colesterol total y del 31% para el cLDL. Krause et al<sup>13</sup>, en cobayas, observaron una reducción del 49% del cLDL con una dosis de atorvastatina de 30 mg/kg/día. Con otras estatinas los resultados han sido similares, observándose una reducción de las concentraciones de colesterol total entre el 20 y el 60%, dependiendo de la dosis, el fármaco y el tiempo de experimentación<sup>7,21,22</sup>.

Asimismo, en el presente estudio se ha observado una reducción significativa del cociente colesterol total/cHDL en el grupo tratado con atorvastatina, reflejando aparentemente una mayor "protección" del animal respecto a la enfermedad aterosclerótica. No obstante, en el pollo no puede garantizarse que el cHDL desarrolle un papel protector semejante al que desempeña en el humano. Poernama et al<sup>23</sup>, utilizando pollos genéticamente deficientes en HDL, constataron que la alimentación mediante una dieta rica en colesterol no se acompañó de una progresión de las placas de ateroma, ni de un aumento del grosor de la íntima arterial. En el presente estudio, como en la mayoría de ensayos sobre este tema<sup>11,13-19</sup>, las concentraciones de cHDL no se modificaron significativamente con la administración de atorvastatina. Sólo Auerbach et al<sup>12</sup> han descrito un aumento del cHDL después de la administración de 3 mg/kg/día de atorvastatina a conejos durante un período de 12 semanas. Respecto a la trigliceridemia, tampoco hemos obtenido diferencias significativas entre los tres grupos de animales. Sin embargo, Bocan et al<sup>11</sup> y Krause et al<sup>13</sup> observaron una disminución de la trigliceridemia del 28 al 75%, utilizando dosis de 3 a 100 mg/kg/día, respectivamente.

En la actualidad se acepta que las concentraciones de PCR y de fibrinógeno son nuevos factores independientes de riesgo cardiovascular. La PCR se utiliza como marcador inflamatorio y predictor de la enfermedad cardiovascular<sup>24</sup>. El tratamiento con estatinas puede reducir las concentraciones plasmáticas de PCR de forma independiente a la disminución de los lípidos

plasmáticos, como se demostró en el estudio CARE<sup>25</sup>, atribuyéndose su posible efecto antiinflamatorio a la disminución de la interleucina-6<sup>26</sup>. Por otra parte, algunos estudios con atorvastatina han demostrado incrementos variables de la concentración plasmática de fibrinógeno<sup>27-30</sup>. En el presente estudio no se han observado diferencias significativas en los valores de fibrinógeno ni de PCR, por lo que no se puede probar el efecto antiinflamatorio ni el aumento del fibrinógeno asociado con la administración de atorvastatina.

En la búsqueda de posibles efectos antiaterogénicos de las estatinas, independientes del descenso del cLDL, se ha postulado la modificación de los factores de la coagulación. En ningún estudio experimental con atorvastatina se han evaluado estos constituyentes. Lesnik et al<sup>31</sup> y Sandset et al<sup>32</sup> han estudiado los efectos sobre la vía extrínseca en humanos tratados con simvastatina, sin observar diferencias significativas. En el presente estudio, mediante la determinación del tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activada, tampoco se ha constatado ningún efecto sobre las vías extrínseca o intrínseca de la coagulación.

En conclusión, la administración de atorvastatina a dosis de 3 mg/kg/día en pollos alimentados con una dieta rica en colesterol basada en huevos ha producido una menor progresión y extensión de la aterosclerosis aórtica asociada a una clara disminución de las concentraciones de cLDL y colesterol no HDL, sin que se hayan constatado modificaciones en las concentraciones de cHDL y triglicéridos, los marcadores inflamatorios o la coagulación. En general, estos hallazgos confirman los resultados obtenidos en otros animales y con otras estatinas.

## Agradecimiento

Los autores quieren expresar su agradecimiento a Pfizer España, así como a la empresa avícola Hijos de Juan Pujante de Murcia, por su colaboración desinteresada en este estudio.

## Bibliografía

1. Waters D, Higginson L, Gladstone P, Kimball B, Le May M, Bocuzzi SJ, et al. Effects of monotherapy with an HMG CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography: the Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention trial. *Circulation* 1994;89:959-68.
2. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, Reiber JH, Bal ET, Zwinderman AH, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels in Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995;91:2528-40.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
4. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention trial results. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365-74.
5. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study

- Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolaemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-7.
6. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, et al. Regression of coronary disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289-98.
7. La Ville AE, Seddon AM, Shaikh M, Rowles PM, Woolf N, Lewis B. Primary prevention of atherosclerosis by lovastatin in a genetically hyperlipidaemic rabbit strain. *Atherosclerosis* 1989;78:205-10.
8. García Pérez B. Efecto del nifedipino, verapamilo y diltiazem sobre la placa arteriosclerosa inducida experimentalmente en pollos alimentados con huevos [tesis doctoral]. Universidad de Murcia, 1992.
9. Dauber DV, Katz LN. Experimental atherosclerosis in the chick. *Arch Path* 1948;36:473-92.
10. St Clair RW. The contribution of avian models to our understanding of atherosclerosis and their promise for the future. *Lab Anim Sci* 1998;48:565-8.
11. Bocan TM, Mazur MJ, Mueller SB, Brown EQ, Sliskovic DR, O'Brien PM, et al. Antiatherosclerotic activity of inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cholesterol-fed rabbits: a biochemical and morphological evaluation. *Atherosclerosis* 1994;111:127-42.
12. Auerbach BJ, Krause BR, Bisgaier CL, Newton RS. Comparative effects of HMG-CoA reductase inhibitors on apo B production in the casein-fed rabbit: atorvastatin versus lovastatin. *Atherosclerosis* 1995;115:173-80.
13. Krause BR, Newton RS. Lipid-lowering activity of atorvastatin and lovastatin in rodent species: triglyceride-lowering in rats correlates with efficacy in LDL animal models. *Atherosclerosis* 1995;117:237-44.
14. Alfon J, Pueyo C, Royo T, Badimon L. Effects of statins in thrombosis and aortic lesion development in a dyslipemic rabbit model. *Thromb Haemost* 1999;81:822-7.
15. Donetti E, Piliego T, Raule G, Newton R, Calore M, Paoletti R, et al. Pharmacological modulation of neointimal hyperplasia in hyper and normo-cholesterolemic rabbits: a comparison among different HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis* 1997;134:97.
16. Bocan TMA, Mueller SB, Brown EQ, Lee P, Bocan MJ, Rea T, et al. HMG-CoA reductase and ACAT inhibitors act synergistically to lower plasma cholesterol and limit atherosclerotic lesion development in the cholesterol-fed rabbit. *Atherosclerosis* 1998;139:21-30.
17. Maeso R, Aragoncillo P, Navarro-Cid J, Ruilope LM, Diaz C, Hernandez G, et al. Atorvastatin reduces endothelium-dependent constrictor factors in dyslipemic rabbits. *Gen Pharmacol* 2000;34:263-72.
18. Bustos C, Hernández-Presa MA, Ortego M, Tuñón J, Ortega L, Pérez F, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:2057-64.
19. Burnett JR, Wilcox LJ, Telford DE, Kleinstiver SJ, Hugh P, Barrett P, et al. Inhibition of HMG-CoA reductase by atorvastatin decreases both VLDL and LDL apolipoprotein B production in miniature pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2589-600.
20. Shiomi M, Ito T, Tsukada T, Yata T, Watanabe Y, Tsujita Y, et al. Reduction of serum cholesterol levels alters lesional composition of atherosclerotic plaques. Effect of pravastatin sodium on atherosclerosis in mature WHHL rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1938-44.
21. Khachadurian AK, Shimamura T, Rozovski SJ, Ananthakrishnan R, Armenian B, Coly E, et al. Pravastatin decreases serum lipids and vascular cholesterol deposition in Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) rabbits. *Jpn Heart J* 1991;32:675-85.
22. Shiomi M, Ito T, Tsukada T, Shiraishi M, Yata T. Effect of fluvastatin sodium on the smooth muscle cells in atherosclerotic plaques. In vivo study using low-density lipoprotein receptor deficient Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) rabbits. *Arzheimittelforschung* 1998;48:680-5.
23. Poernama F, Subramaniam R, Cook ME, Attie AD. High density lipoprotein deficiency syndrome in chickens is not associated with an increased susceptibility to atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1992;12:601-7.
24. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-42.
25. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100:230-5.
26. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767-72.
27. Rosenson RS, Tangney C. Beneficial effect of statin. *Lancet* 1996; 348:1583.
28. Marais AD, Firth JC, Bateman ME, Byrnes P, Martens C, Mountney J. Atorvastatin: an effective lipid-modifying agent in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17: 1527-31.
29. Wierzbicki AS, Lamb PJ, Semra YK, Crook MA. Effect of atorvastatin on plasma fibrinogen. *Lancet* 1998;351:569-70.
30. Davidson M, McKenney J, Stein E. Comparison of one-year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1997;79:1475-81.
31. Lesnik P, Vonica A, Guerin M, Moreau M, Chapman MJ. Anticoagulant activity of tissue factor pathway inhibitor in human is preferentially associated with dense subspecies of LDL and HDL and with Lp (a). *Arterioscler Thromb* 1993;13:1066-75.
32. Sandset PM, Lund H, Norseth J, Abildgaard U, Ose L. Treatment with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors in hypercholesterolemia induces changes in the components of the extrinsic coagulation system. *Arterioscler Thromb* 1991;11:138-45.