

## **Estudo da aterosclerose induzida por diferentes tipos de dieta hiperlipídica em coelhos albinos (*Oryctolagus cuniculus*)**

### **Study of atherosclerosis induced by different types of hyper-lipid diet in albinos rabbits (*Oryctolagus cuniculus*)**

DOI:10.34119/bjhrv6n4-178

Recebimento dos originais: 30/06/2023

Aceitação para publicação: 26/07/2023

#### **Ivan do Nascimento da Silva**

Doutorando em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Alagoas  
Instituição: Centro Universitário Cesmac  
Endereço: Rua Cônego Machado, 918, Farol, Maceió – AL, CEP: 57051-160  
E-mail: ft.ivan@hotmail.com

#### **José André Bernardino dos Santos**

Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Alagoas  
Instituição: Centro Universitário Cesmac  
Endereço: Rua Cônego Machado, 918, Farol, Maceió – AL, CEP: 57051-160  
E-mail: andrebernart60@gmail.com

#### **Célio Fernando de Sousa Rodrigues**

Doutor em Morfologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)  
Instituição: Universidade Federal de Alagoas.  
Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins, Maceió - AL  
E-mail: celiofernando@yahoo.com.br

### **RESUMO**

**Introdução:** Vários autores descrevem diferentes modelos de aterosclerose experimental, muitos deles, sem descrições claras dos métodos e na maioria das vezes utilizando colesterol puro misturado a ração, o que torna o experimento mais caro e complexo. **Objetivo:** objetivando a padronização de um modelo de dieta experimental simples, facilmente reprodutível e de baixo custo, testamos três diferentes modelos de dieta experimental para verificar qual destas é mais eficaz. **Material e método:** Foram utilizados 42 coelhos de raça Nova Zelândia adultos machos, criados em gaiolas individuais apropriadas. Os coelhos foram randomizados, pesados e divididos em 6 grupos com 7 animais, sendo um controle e os demais fazendo uso de dietas hipercolesterolêmicas diferentes. A coleta do sangue foi realizada após jejum de 12 horas, em todos os coelhos, para verificação de suas taxas de colesterol total, HDL-c e LDL-c e triglicérides. Após os dias de experimento os animais foram eutanasiados e fragmentos vasculares foram removidos para análise histológica. **Resultado:** O grupo G1 manteve, próximos, as taxas do perfil lipídicos desde suas primeiras análises; os grupos G2 e G3 aumentaram de forma significativa os níveis de colesterol total, grupos G4 não obteve dados significantes, G5 e G6 não se adaptaram as dietas. Ao exame microscópico observou-se células espumosas no arco aórtico, carótida e femoral. O espessamento na aorta no G3 foi superior ao grupo G2. **Conclusão:** A administração de 20 ml de gema crua de ovo de galinha é funcional, mais barata e mais eficaz para modelos experimentais que envolvam estudos do perfil lipídico e produção de aterosclerose experimental.

**Palavras-chave:** aterosclerose, colesterol, gema, banha de porco.

## ABSTRACT

**Introduction:** Several authors describe different models of experimental atherosclerosis, many of them without clear descriptions of the methods and in most cases using pure cholesterol mixed with feed, which makes the experiment more expensive and complex. **Objective:** aiming to standardize a simple, easily reproducible and low-cost experimental diet model, we tested three different experimental diet models to verify which one is more effective. **Material and method:** 42 adult male New Zealand rabbits, reared in appropriate individual cages, were used. The rabbits were randomized, weighed and divided into 6 groups with 7 animals, one being a control and the others using different hypercholesterolemic diets. **Blood collection** was performed after a 12-hour fast, in all rabbits, to check their total cholesterol, HDL-c and LDL-c and triglycerides. After the experiment days, the animals were euthanized and vascular fragments were removed for histological analysis. **Result:** The G1 group kept the lipid profile rates close since their first analyses; G2 and G3 groups significantly increased total cholesterol levels, G4 groups did not obtain significant data, G5 and G6 did not adapt to the diets. **Microscopic examination** showed foam cells in the aortic, carotid and femoral arches. Thickening of the aorta in G3 was higher than in G2. **Conclusion:** The administration of 20 ml of raw chicken egg yolk is functional, cheaper and more effective for experimental models involving studies of the lipid profile and production of experimental atherosclerosis.

**Keywords:** atherosclerosis, cholesterol, yolk, lard.

## 1 INTRODUÇÃO

A aterosclerose afeta mais pessoas no mundo e é uma das causas de morte mais frequentes no hemisfério ocidental. As doenças do aparelho cardiocirculatório, entre outras são atualmente consideradas como epidemia, constituindo um grave impasse de saúde pública, em países ricos ou de média e baixa renda (SOUZA et al., 2021)

A dieta gordurosa promove o aumento de colesterol no sangue, que é um fator determinante as várias doenças (FUSTER, 1999 e LUZ et al., 2003). Indivíduos que desenvolvem doenças cardiovasculares possuem algum tipo de dislipidemia, que é fator de risco para desenvolvimento de aterosclerose e conseqüentemente o Infarto do miocárdio (OLIVEIRA et al., 2021).

Aterosclerose é um processo crônico, progressivo e sistêmico que tem como mecanismo uma resposta inflamatória e fibroproliferativa no endotélio arterial. Neste fenômeno patológico é comum encontrar vasos comprometidos da aorta, carótidas, renais, ilíacas e femorais. Entre os principais fatores de risco para lesão arterial encontra-se a hipercolesterolemia, hipertensão arterial, diabetes, tabagismo, obesidade, envelhecimento e fatores genéticos (LUZ et al, 2003). A aterosclerose está intimamente ligada à disfunção endotelial, caracterizada pela diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico (CASTRO, ROCHA, 2022).

Experimentalmente com uma dieta hipercolesterolêmica, a aterogênese é percebida em uma semana. A atividade inflamatória torna-se evidente, com aumento das moléculas de adesão e migração celular, gerando a diferenciação de monócitos em macrófagos que se tornam captadores para LDL-c oxidado, que determina na formação das células espumosas, uma etapa inicial da aterogênese. Essas lesões têm sido encontradas em artérias de pessoas de todas as faixas etárias, inclusive em lactentes e geralmente não causam sintomas clínicos. A placa fibrosa, por sua vez, é composta por células musculares lisas, fibras de colágeno, componentes plasmáticos e lipídios e de coloração esbranquiçada à amarelada e projeta-se em variados graus para dentro da luz arterial, podendo até obstruí-la. Essas placas são encontradas predominantemente nas artérias aorta abdominal, coronárias, poplíteas e carótida interna. A lesão é uma aparente separação das células endoteliais e retração do endotélio sobre a estria gordurosa, expondo a subíntima ao sangue, especialmente nas bifurcações e regiões de maior turbilhonamento sanguíneo (DUQUE, 1998; LUZ et al., 1999; BRUNNER et al., 2000).

Nas fases iniciais do ateroma tem-se verificado um alargamento da artéria como para compensar a progressiva redução da luz arterial. Quando o grau da estenose no vaso ultrapassa 30-40%, para de ocorrer o alargamento compensatório e o estreitamento do lúmen torna-se evidente. Este fenômeno nem sempre acontece, ou só acontece em segmentos da artéria. Numa artéria normal, os pequenos vasos nutridores da parede se distribuem pela camada adventícia e penetram externamente na camada média (PASTERKAMP, 1995).

Para realização de experimentos que envolva a formação da aterosclerose, os coelhos são os melhores modelos, devido à excreção lenta do colesterol exógeno e desenvolvimento da doença de forma rápida, ocasionando lesões em regiões da aorta proximal, mais do que na distal. A aorta em coelhos pode apresentar superfície afetada com formação de células espumosas na região subendotelial, sem ulceração, necrose, fibrose ou trombose (STEBBENS, 1986).

Não foi encontrada literatura comparando o efeito das diferentes dietas no que diz respeito a hipercolesterolemia, nem sobre as alterações morfológicas produzidas na luz do vaso, em animais submetidos às mesmas condições de laboratórios e nem a determinação da vantagem de uma dieta sobre outra, do ponto de vista operacional. Vários autores descrevem diferentes modelos de aterosclerose experimental, muitos deles, sem descrições claras dos métodos e na maioria das vezes utilizando colesterol puro misturado a ração, o que torna o experimento mais caro e complexo.

Desta forma, objetivando a padronização de um modelo de dieta experimental simples, facilmente reproduzível e de baixo custo, testamos três diferentes modelos de dieta experimental para verificar qual destas é mais eficaz, com a hipótese que é possível a administração de dieta

mais simples e de menor custo em relação as mais utilizadas pelos pesquisadores para a indução de aterosclerose em coelhos.

A determinação da vantagem de uma dieta sobre outra, contribuirá para a construção de um modelo experimental para indução de aterosclerose, em coelhos, que possa servir como referência para o desenvolvimento de outras pesquisas, que visem à prevenção, o tratamento ou a redução da aterosclerose

## 2 MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados 42 coelhos de raça Nova Zelândia adultos machos, criados em gaiolas individuais apropriadas, sendo identificados adultos pesando entre 2000 e 3000 g. Estes animais ficaram em uma cunicultura, onde foram acompanhados por médicos veterinários na pesquisa durante 100 dias.

Os coelhos foram randomizados e pesados com uma balança digital de precisão marca Marte, modelo AS 5000 C e recebeu um número na face interna da orelha (Fig.1).

Figura 1. Número localizado na face interna auricular do coelho 38 (grupo G5 – Colesterol).



Fonte: Autores

Os animais experimentais foram divididos em 6 grupos com 7 coelhos. Os grupos foram assim distribuídos, em grupo 1 (G1), grupo de controle, que recebeu apenas a ração Socil® em 200 g diária; grupo 2 (G2) com dieta acrescida com 1 g de colesterol Imtrextraco®; grupo 3 (G3) dia com dieta 20 ml de gema Carnaúba® ao dia; grupo 4 (G4) com dieta complementar 20 ml de banha de porco Sadia® ao grupo 5 (G5) com dieta complementar 40 ml de gema ao dia e o grupo 6 (G6) que recebeu dieta complementar com 40 ml de banha ao dia. Com exceção do grupo colesterol, onde foi administrada 1 g diária em uma só tomada, para todos os demais grupos receberam o complemento alimentar dividido em duas tomadas diárias via sondagem oral (Sonda de Nelaton nº 18), com intervalo de 4 horas a 5 horas. A ração foi pesada e oferecida pela manhã e deixada à disposição do animal. Ao trocar a dieta no dia seguinte, foi pesada uma eventual sobra do dia anterior para cálculo da dieta efetivamente consumida.

O preparo da dieta foi diário para se evitar contaminação dos animais ou do próprio alimento. Antes da sondagem oral, a banha foi aquecida no forno de microondas para liquefação. Os valores de referência seguiram a tabela de composição na Industria Sadia® e na Unifesp correspondendo às taxas de colesterol em 7 mg em porção de 10 ml do produto. A gema foi ofertada crua aos coelhos, a opção por se administrar à gema na forma líquida, foi para facilitar a maior absorção possível de colesterol que é melhor do que a administração na forma sólida. Cada gema tem como referência 225 mg de colesterol.

Para a ingestão da gema, os ovos foram limpos, lavados com hipoclorito de sódio e deixados de molho por 5 minutos e abertos no momento da sondagem, evitando assim deterioração e contaminação da dieta. O colesterol em pó foi administrado através de uma seringa de 5 ml especialmente preparada para injeção do pó (cortada sua extremidade para introdução do pó), sem nenhum meio solvente, assim havia a certeza que o animal ingeriu exatamente 1 g de colesterol. Nesta administração a seringa foi introduzida até o istmo das fauces (orofaringe) para ocorrer o reflexo de deglutição. O colesterol em pó não foi perdido durante administração, pois a própria saliva do animal tornou o colesterol em pó homogêneo. O animal foi mantido em posição inclinada por tempo de 3 minutos para evitarmos qualquer perda da ingesta.

Foi realizada análise bioquímica do sangue após um jejum entre 12-14 horas, em todos os coelhos, para verificação de suas taxas de colesterol total e frações, bem como de triglicérides. Procedimento realizado 4 vezes (dias 0, 30, 60 e 100). O sangue foi coletado na artéria auricular central (Fig. 2), com seringa de 5 ml e condicionado em tubetes de 6 ml, sem anticoagulante, apropriado para análise. Ao fim da coleta amostras eram encaminhadas à clínica de hemoanálise onde foram centrifugadas e seguiu o procedimento operacional padrão.

Figura 2. Artéria auricular central.



Fonte: Autores

Todos os dados colhidos foram anotados em protocolos específicos e individuais para cada animal, a quantidade de ração consumida e peso do animal.

Após o período de 100 dias de tratamento dietético os coelhos foram previamente anestesiados com cloridrato de cetamina (Ketamina®) 9 mg intra-muscular, associado ao cloridrato de Xilazina (Rompun®) na dose de 30 mg intra-muscular e a eutanásia com excesso dos mesmos.

Foram retirados fragmento da artéria carótida comum direita próxima da sua bifurcação, do arco aórtico para descendente e a artéria femoral direita em nível de sua emergência da aorta abdominal e imerso em solução (formol 10%). Os vasos retirados foram submetidos à rotina histológica para microscopia de luz e corados com Tricrômico de Masson. A espessura do endotélio foi mensurada com uma lamina histológica micrométrica.

Os resultados foram analisados com o software GraphPad Prism (versão 5.0). Os dados desta análise foram expressos em média e desvio padrão. Para comparações entre os grupos tratados com a dieta complementar foi usado o ANOVA one-way e uso do teste de Tukey com  $p < 0,05$ . Os resultados significantes (\*) e não significante (ns).

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 COLESTEROL TOTAL POR GRUPOS

O grupo G1, não se observou alterações significantes, o grupo G2 (1 g de colesterol) apresentou no dia 30 o valor de colesterol em 243,3 mg/dL (aumento de 131,3%). O valor de colesterol total médio foi crescente durante o experimento, apresentado no dia 100 valor de 1005,2 mg/dL (aumentado 855,5%). No G3 (20 ml de gema) houve o maior aumento da taxa média de colesterol e que foram bastante expressivas. Estas aumentaram de 52,2 mg/dL para 1466,6 mg/dL no dia 30 (aumento de 2708,4%) e se mantiveram com taxas próximas no dia 100, passando de 52,2 mg/dL para 1820,6 mg/dL (aumento de 3387,7%). O grupo G4 (20 ml de banha) no dia 30 passou para 215,3 mg/dL (aumento de 211,6%), chegando no dia 100 para 183,4 mg/dL (aumento de 163,9%). Grupo G5 (40 ml de gema) no 30º dia passou para 653,8 mg/dL (aumento de 793,2%) e G6 (40 ml de banha) passou para 145,2 mg/dL (aumento de 121%) do dia zero para o dia 30. Estes dois últimos grupos foram encerrado no 30º dia por não se adaptarem a dieta (Tabela 1).

Tabela 1. Média, desvio padrão e porcentagem da colesterolemia total conforme o dia e grupo experimental. (G1) controle, (G2) 1 g de colesterol, (G3) 20 ml de gema, (G4) 20 ml de banha, (G5) 40 ml de gema, (G6) 40 ml de banha.

GRUPO	G1	(%)	G2	(%)	G3	(%)	G4	(%)	G5	(%)	G6	(%)
DIA 0	52,5±11,3		105,2±13,6		52,2±28,6		69,5±37,1		73,2±33,2		65,7±27,6	
DIA 30	62,4±19,1	18,8	243,3±47,6	131,3	1466,6±991,3	2708,4	215,3±120,9	209,8	653,8±249,9	793,2	145,2±28,3	121
DIA 60	62,3±26,7	18,6	681,4±148,3	547,7	1819,8±1108,8	3386,2	144,7±55,7	108,2				
DIA 100	61,2±23,8	16,6	1005,2±447,9	855,5	1820,6±1004,1	3387,7	183,4±47,8	163,9				

\* P < 0,05. G2 vs G1 e G3 vs G1.

### 3.2 COLESTEROL LDL

Valores do LDL-c (mg/dL) plasmático não revelaram diferenças reais e significantes entre os grupos experimentais (Tabela 2). O grupo G2 obteve nível de LDL-c de 1781,1% no dia 100, em referência à primeira análise sanguínea. Mesmo com estes valores elevados, este, não obteve dados tão expressivos como no grupo G3 (20 ml diárias de gema), que apresentou taxa de 14,2 mg/dL (dia 0) para 1742,1 mg/dL no final do experimento (aumento de 12.168,3%).

Tabela 2 . Média, porcentagem e desvio padrão do colesterol LDL (mg/dL) plasmático conforme o dia e o grupo experimental. (G1) controle, (G2) 1 g de colesterol, (G3) 20 ml de gema, (G4) 20 ml de banha, (G5) 40 ml de gema, (G6) 40 ml de banha.

GRUPO	G1	(%)	G2	(%)	G3	(%)	G4	(%)	G5	(%)	G6	(%)
DIA 0	5,4±2,1		50,4±28,8		14,2±3,6		27,5±2,3		28,4±3,6		2,1±1,1	
DIA 30	14,2±3,6	163	190,4±12,5	277,8	140,2±19,7	887,3	114,2±3,8	315,3	26,2±2,8	7,7	48,2±3,6	2195
DIA 60	18,3±4,2	238,9	631,2±275,2	1152,4	1734,2±326,2	12112,6	26,2±2,6	4,7				
DIA 100	18,1±4,8	235,2	948,1±156,6	1781,1	1742,1±236,4	12168,3	76,3±2,4	177,4				

Dados expressos NS para os grupos experimentais, p > 0,05.

### 3.3 COLESTEROL HDL

As frações de colesterol HDL-c demonstram com 95% de confiança, que existiram diferenças significantes entre os grupos, com valor de p < 0, 018. O grupo em que foi administrado 20 ml de gema (G3), obteve destaque com aumento do HDL-c de 91,5% em relação ao dia 0. O resultado deste grupo foi significativo em relação ao grupo G1 ( que teve decréscimo 18,1%) e G4 (onde ocorreu aumento de 50,9%). Os grupos G5 e G6 tiveram decréscimo de 8% e 46,8% respectivamente, resultados estes que não se revelaram significantes (Tab. 3).

Tabela 3. Média, porcentagem e desvio padrão do colesterol HDL plasmático (mg/dL) conforme o dia e o grupo experimental. (G1) controle, (G2) 1 g de colesterol, (G3) 20 ml de gema, (G4) 20 ml de banha, (G5) 40 ml de gema, (G6) 40 ml de banha.

GRUPO	G1	(%)	G2	(%)	G3	(%)	G4	(%)	G5	(%)	G6	(%)
DIA 0	33,2±4,4		40,5±20,3		25,8±7,5		22,4±20		27,4±6,3		42,3±21,6	
DIA 30	33,5±5,3	0,9	36,1±14,3	10,8	41,2±11,3	59,7	44,2±10,1	97,3	25,2±1,5	8	22,5±14,5	46,8
DIA 60	29,7±6,1	10,5	34,5±13,5	14,8	54,4±9,3	110,8	39,2±11,7	75				
DIA 100	27,2±8,3	18,1	43,5±13,6	7,4	49,4±6,3	91,5	33,8±13,3	50,9				

p < 0,05 . G3\* vs G1 e G3 vs G4. (NS) comparado outros grupos.

### 3.4 DOSAGENS DE TRIGLICERÍDEOS

A taxa de triglicerídeo no grupo controle obteve aumento de 7%, o grupo G2 (1 g de colesterol) apresentou redução de 7,4%. O grupo G3 (gema 20 ml) aumentou 136,5%. Já o grupo o G4 (banha 20 ml), que obteve um aumento 278% (quase o dobro do grupo anterior). Grupo G5 (40 ml gema) aumentou 609,5% em relação a sua primeira análise, sendo significativa através do teste de Tukey comparando-o com outros grupos, tendo o valor de p<0,04 (Tab. 4). O grupo G6 (banha 40 ml), em sua segunda análise (dia 30) obteve aumento de 283,5% de triglicerídeo (Tabela 4).

Tabela 4. Média, porcentagem e desvio padrão do triglicerídeo plasmático (mg/dL) conforme o dia e o grupo experimental. (G1) controle, (G2) 1 g de colesterol, (G3) 20 ml de gema, (G4) 20 ml de banha, (G5) 40 ml de gema, (G6) 40 ml de banha.

GRUPO	G1	(%)	G2	(%)	G3	(%)	G4	(%)	G5	(%)	G6	(%)
DIA 0	69,5±15,2		75,8±12,3		63,5±6,4		102,2±25,2		106,2±32,2		33,4±2,9	
DIA 30	73,3±5,3	5,5	80,9±5,8	6,7	96,4±4,5	51,8	298,6±14,2	192,2	753,5±152,5	609,5	128,1±52,2	283,5
DIA 60	76,4±6,1	9,9	78,7±8,6	3,8	155,6±21,1	145	407,2±56,2	298,4				
DIA 100	74,4±3,6	7	70,2±7,6	7,4	150,2±18,2	136,5	386,3±32,2	278				

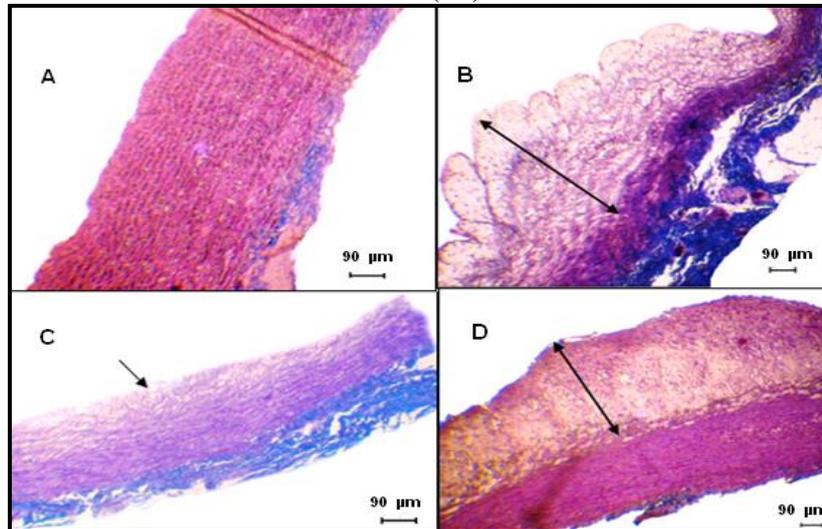
p < 0,05. Relação entre os grupos G3\* vs G1, G5\* vs G1.

### 3.5 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

No grupo G1 (controle) não existiram alterações histológicas, no G2 (colesterol 1g) evidenciou-se formações de células espumosas em todos os animais (100%) e espessamento endotelial em 6 animais (71,4%). No G3 (gema 20 ml), de forma bem delineadas a presença de células espumosas e espessamento em 6 coelhos (85,7%). Na mensuração do espessamento a aorta e femoral foram significantes comparados com os demais (Fig. 1). No G4 (banha 20 ml) não foram observadas alterações do endotélio e no G5 (gema 40 ml) com apenas 30 dias de dieta, observou-se a formação de células espumosas em 2 animais (28,5%) e em 1 animal

(14,3%) espessamento do endotélio. No grupo G6 (banha 40 ml) não foram observadas alterações histológicas com o mesmo tempo de tratamento do G1.

Figura 1. A - Ausência de espessamento da aorta (G1). B - Espessamento de 630  $\mu\text{m}$  de endotélio de artéria femoral (G2). C - Presença de células espumosas na carótida comum (G2). D- Espessamento 540  $\mu\text{m}$  do endotélio da carótida (G3). Aumento 4X.



Fonte: Autores

#### 4 CONCLUSÃO

- 1- A produção de aterosclerose experimental é possível e viável utilizando-se colesterol puro 1%, 20 ml gema de galinha crua ou 20 ml de banha de porco.
- 2- A administração de 20 ml de gema crua de ovo de galinha é funcional, mais barata e mais eficaz para modelos experimentais que envolvam estudos do perfil lipídico e produção de aterosclerose experimental.
- 3- A pior dieta para estudos de indução de aterosclerose experimental é a que utiliza banha de porco.
- 4- Coelhos Albinos Nova Zelândia não suportam dietas que administrem mais de 20 ml de gema ou de banha.

## REFERÊNCIAS

- Sousa BMM et al. Deaths from diseases of the circulatory system in the state of Pará: an ecological Study. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v.4, n.2, p.9274-9287 mar./apr.2021.
- FUSTER V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: the three main challenges. *Circulation* 1999; 99:1132-1137.
- Luz PL, Laurindo FRM, Chagas, ACP. *Endotélio & doenças cardiovasculares*. São Paulo: Editora Atheneu; 2003.
- Oliveira, LS e al. Dyslipidemia as a risk factor for atherosclerosis and acute myocardial infarction. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v.4, n.6, p.24126-24138 nov./dec. 2021.
- de Castro, TFVF; Rocha, APM. Endothelial dysfunction and Atherosclerosis. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 5, n. 6, p. 25410-25410, nov./dec., 2022.
- Duque FLV. Aterosclerose: aterogênese e fatores de risco. *Revista de Angiologia e Cirurgia Vascular* 1998; 7:50-58.
- LUZ, P.L.; FAVARATO, D. **Doença coronária crônica**. *Arq. Bras. Cardiol.* 71:5-21, 1999.
- Brunner LS, Suddarth DS. *Tratado de enfermagem médico-cirúrgica*. 8ª. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
- PASTERKAMP, G.; WENSING, P.J.W.; POST, M.J.; HILLEN, B.; MALI, W.P.T.M.; BORST, C. **Paradoxical arterial wall shrinkage may contribute to luminal narrowing of human atherosclerotic femoral arteries**. *Circulation*; 91:1444-1449, 1995.
- Stehbens WE. An appraisal of cholesterol feeding in experimental atherogenesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1986; 29:107-28.