

Regresi Aterosklerosis

Dr. Sunoto Pratanu

Lab-UPF Ilmu Penyakit Jantung Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
RSUD Dr. Sutomo, Surabaya

PENDAHULUAN

Aterosklerosis adalah penyakit yang pada saat ini merupakan masalah kesehatan paling besar, terutama untuk negara-negara yang sudah maju dan negara-negara yang sedang menuju ke arah negara industri. Cara hidup modern membawa akibat timbulnya faktor-faktor risiko Aterosklerosis, yang manifestasinya terutama ialah penyakit jantung koroner dan penyakit pembuluh darah otak. Klimaks perjalanan penyakit Aterosklerosis ialah serangan jantung dan serangan otak yang berakhir fatal atau hidup dengan morbiditas yang tinggi.

Hingga beberapa tahun terakhir ini para ahli masih meragukan apakah suatu proses aterosklerosis bisa mengalami penyembuhan atau regresi. Pada umumnya dianggap bahwa Aterosklerosis ialah suatu penyakit yang ireversibel dan pada umumnya progresif.

Akhir-akhir ini, penelitian menunjukkan bahwa proses aterosklerosis dalam banyak hal bisa dihentikan dan bahkan dibuktikan bahwa aterosklerosis bisa mengalami *regresi*, suatu impian di masa lalu yang kini bisa menjadi kenyataan.

PROSES ATEROSKLEROSIS

Proses aterosklerosis diawali pada masa kanak-kanak dan manifes secara klinis pada usia menengah dan lanjut. Proses ini terutama mengenai arteri-arteri berukuran sedang, yaitu arteri koronaria, karotis, basilar, vertebral, iliaka, femoralis, dan sebagainya. Arteri-arteri yang besar, seperti aorta biasanya mengalami aneurisma sebagai penyulit. Pada umumnya arteri yang paling berat terkena ialah arteri koronaria.

1) Bentuk lesi pada aterosklerosis

Proses aterosklerosis terbentuk dalam intima arteri. Ateroma

yang tumbuh cukup besar akan menonjol ke dalam lumen arteri dan menyebabkan stenosis pada arteri tersebut.

Dalam fase pertumbuhannya, lesi-lesi Aterosklerosis dibagi menjadi:

a) *Fatty streak*

Lesi ini mulai tumbuh pada masa kanak-kanak, makroskopik berbentuk bercak berwarna kekuningan, yang terdiri dari sel-sel yang disebut *foam cells*. Sel-sel ini ialah sel-sel otot polos dan makrofag yang mengandung lipid, terutama dalam bentuk ester kolesterol.

b) *Fibrous plaque*

Lesi ini berwarna keputihan dan sudah menonjol ke dalam lumen arteri. *Fibrous plaque* berisi sejumlah besar sel-sel otot polos dan makrofag yang berisi kolesterol dan ester kolesterol, di samping jaringan kolagen dan jaringan fibrotik, proteoglikan, dan timbunan lipid dalam sel-sel jaringan ikat.

Fibrous plaque biasariya mempunyai *fibrous cap* yang terdiri dari otot-otot polos dan sel-sel kolagen. Di bagian bawah *fibrous plaque* terdapat daerah nekrosis dengan debris dan timbunan ester kolesterol.

c) *Complicated lesion*

Lesi ini merupakan bentuk lanjut dari ateroma, yang disertai kalsifikasi, nekrosis, trombosis, dan ulserasi.

Dengan membesarnya ateroma, dinding arteri menjadi lemah, sehingga menyebabkan oklusi arteri.

2) Sel-sel yang terlibat dalam proses aterosklerosis

Sel-sel yang terlibat langsung dalam proses aterosklerosis ialah:

a) *Sel-sel otot polos*

Sel-sel otot polos merupakan unsur paling penting dalam pembentukan atheroma. Sel-sel ini berasal dari media dan berproliferasi ke dalam intima. Sel-sel ini mempunyai sifat mitogenik dan proliferasi, dan sifat menumpuk lipid sehingga terbentuk *foam cells*. Sifat-sifat sel-sel ini dipengaruhi oleh stimuli dari luar melalui reseptor-reseptor khusus, misalnya terhadap LDL, insulin, faktor-faktor pertumbuhan (misalnya PDGF = *Platelet Derived Growth Factor*), dan sebagainya.

b) Endotel

Endotel arteri merupakan lapisan *barrier* dan pelindung utama dinding pembuluh darah terhadap segala pengaruh buruk yang terutama berasal dari darah. Sifat pelindung ini antara lain dimiliki melalui sifat anti-trombogenik, membentuk prostaglandin PGI₂, adanya lapisan heparin, mengeluarkan plasminogen, mengeluarkan *angiotensin converting enzyme*, PDGF, dan sebagainya. Suatu *injury* terhadap endotel akan menyebabkan macam-macam mekanisme yang memacu atherogenesis.

c) Makrofag

Sel-sel makrofag berasal dari monosit dan peredaran darah yang menetap dalam intima, berfungsi sebagai pembersih terhadap benda asing. Dalam pembersihan lipid, sel-sel ini menimbun lipid dan menjadi *foam cells*. Makrofag merupakan penggerak awal dan atherosclerosis, terutamadengan sekresi macam-macam faktor pertumbuhan, antara lain:

- 1) PDGF, yang memacu mitosis pada sel-sel otot polos dan fibroblast.
- 2) Interleukin-1, mitogenik untuk fibroblast.
- 3) *Fibroblast Growth Factor (FGF)*, mitogenik untuk endotel.
- 4) *Epidermal Growth Factor (EGF)*, memacu pertumbuhan sel-sel epitel.
- 5) *Transforming Growth Factor beta (TGF beta)*, bersama dengan faktor-faktor pertumbuhan yang lain memacu proliferasi sel-sel dalam berbagai jaringan.

d) Trombosit

Trombosit sangat penting untuk terjadinya trombosis, sehingga sangat berperan dalam atherogenesis terutama pada stadium *complicated lesion*. Trombosit juga penting dalam proses atherogenesis karena dapat mensekresi faktor-faktor pertumbuhan seperti yang dikeluarkan oleh makrofag, bila trombosit mengalami agregasi.

PATOGENESIS ATEROSKLEROSIS

Hingga kini patogenesis Atherosclerosis masih merupakan teori. Ada dua buah teori yang kini banyak dianut:

1) *Response-to-injury hypothesis*

Dalam hipotesis ini peranan endotel dianggap yang terpenting, yaitu sebagai *barrier* dan pelindung dinding arteri. Bila terjadi *injury* terhadap endotel, maka kerusakan fungsi endotel menyebabkan terpacunya atherogenesis.

2) *Monoclonal hypothesis*

Dalam hipotesis ini diduga bahwa asal mula atheroma ialah adanya satu set otot polos yang mengalami proliferasi seperti halnya neoplasma.

PERANAN DISLIPIDEMIA DALAM ATEROGENESIS

Telah lama diketahui dari hasil-hasil studi epidemiologi bahwa gangguan profil lemak darah mempunyai hubungan yang kuat dengan atherosclerosis. Sebagian besar kolesterol dalam darah dibawa oleh LDL (*Low Density Lipoprotein*), sehingga pada dasarnya LDL yang mempunyai peranan mengantarkan dan menumpuk kolesterol dalam *foam cells*. Sebagian besar trigliserid dalam darah dibawa oleh VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) dari kilomikron. HDL (*High Density Lipoprotein*) membawa lebih kurang 20% kolesterol dalam darah. Karena HDL dalam metabolismenya bersifat membawa kolesterol dan perifer ke hati, untuk dimetabolisir lebih lanjut, maka HDL bersifat anti-aterogenik.

Semua lipoprotein yang beredar dalam darah, yaitu : kilomikron, VLDL, IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*), LDL, HDL, masing-masing terdiri dari lipid dan apolipoprotein. Masing-masing lipoprotein mempunyai susunan lipid dan apolipoprotein yang khusus. Sebagai contoh : Apo-B 100 adalah konstituen penting dalam LDL, sehingga peranan LDL dan Apo-B100 ialah sebanding. Apo-A1 ialah apolipoprotein yang penting dalam HDL, sehingga peranan Apo-A 1 dan HDL ialah sebanding.

Definisi dislipidemia bervariasi tergantung berbagai peneliti. Batas-batas harga normal umum ialah:

- Total kolesterol : kurang dari 200 mg%
- Trigliserid : kurang dari 250 mg%
- LDL-cho : kurang dari 140 mg%
- HDL-kolesterol : lebih dari 40 mg%.

Banyak peneliti menganggap bahwa nilai perbandingan antara LDL : HDL atau kolesterol total : HDL merupakan prediktor yang lebih baik. Nilai yang dianggap risiko rendah untuk atherosclerosis ialah LDL : HDL kurang dari 3.

MASALAH REGRESI ATEROSKLEROSIS

Studi-studi untuk mengikuti perkembangan proses atherosclerosis mula-mula dilakukan pada binatang percobaan. Penelitian pada manusia yang mendapatkan adanya regresi atherosclerosis sebenarnya telah dilakukan sejak tahun 1960-an, tetapi sangat terbatas dari dan sudut nilai penelitian kurang memadai. Dengan adanya kemajuan teknologi terutama angiografi, maka studi proses perkembangan atherosclerosis pada manusia dapat dilakukan dengan lebih baik.

1) Regresi Atherosclerosis pada binatang

Studi-studi tentang regresi atherosclerosis telah lama dilakukan pada binatang-binatang percobaan, biasanya babi atau kera. Bila binatang percobaan diberi diet tinggi kolesterol, maka akan timbul Atherosclerosis. Bila kemudian diet diubah menjadi diet yang rendah kolesterol, maka proses Atherosclerosis menghilang. Pada lesi-lesi yang lanjutpun, pengembalian diet menjadi rendah kolesterol dapat menghilangkan atheroma. Dalam hal ini yang dapat diserap bukan saja kolesterol dan ester kolesterol, bahkan sel-sel otot polos dan jaringan fibrotik dan kolagen.

Wissler dkk mendapatkan bahwa proses atherosclerosis dapat ditimbulkan dengan diet tinggi kolesterol selama 1 tahun dan dapat menghilang dalam waktu yang sama bila diet dinormalkan kembali.

2) Regresi Aterosklerosis pada manusia

Banyak penelitian yang secara bermakna menunjukkan bahwa dengan mengubah gaya hidup dan menurunkan kadar kolesterol dan LDL, kematian karena jantung dan serangan infark miokard dapat diturunkan. Hasil-hasil ini memberikan harapan bahwa berkurangnya kematian karena jantung dan serangan infark miokard mungkin disebabkan karena terhentinya proses Aterosklerosis atau bahkan terjadinya regresi pada proses Aterosklerosis.

Untuk meneliti secara langsung apakah telah terjadi penghentian atau bahkan regresi pada atheroma, diperlukan penelitian terkontrol yang dapat mengikuti perubahan-perubahan lesi aterosklerosis pada segmen-segmen arteri-arteri tertentu. Pada mulanya pengukuran stenosis suatu arteri dilakukan dengan arteriografi biasa. Kemudian dipakai cara arteriografi yang secara kuantitatif dan objektif dapat mengukur stenosis, yaitu CAAS (*Computer Assisted Arteriographic System*).

Beberapa tahun akhir-akhir ini telah dilakukan studi-studi terkontrol yang secara bermakna membuktikan bahwa proses aterosklerosis bisa mengalami regresi. Dalam studi itu didapatkan bahwa regresi Aterosklerosis bisa diperoleh bila terutama total kolesterol dan LDL diturunkan sedangkan HDL dinaikkan. Cara-cara yang dipakai biasanya ialah mengubah gaya hidup dan pemberian obat-obatan, terutama obat-obat antilipid.

Dalam penelitian-penelitian itu, suatu proses aterosklerosis bisa mengalami progresi, terhenti, atau regresi. Pada seorang penderita bisa terjadi progresi, terhenti, dan regresi secara bersamaan.

Dari studi-studi yang secara bermakna menunjukkan adanya regresi Aterosklerosis dapat disebutkan :

Studi Aterosklerosis dengan perubahan gaya hidup

a) *Leiden Interventional Trial (1982)*

Dalam studi ini diteliti hubungan diet, lipoprotein, dan progresi Aterosklerosis pada 39 penderita angina pectoris yang pada arteriografi koroner menunjukkan sedikitnya satu lesi dengan stenosis 50% atau lebih. Intervensi yang dilakukan ialah diet vegetarian yang mengandung kolesterol kurang dari 100 mg perhari, perbandingan lemak tak jenuh dengan lemak jenuh lebih dari 2. Para penderita dilarang merokok dan dianjurkan berolahraga. Evaluasi akhir dilakukan setelah 2 tahun.

Dari 39 penderita, 21 mengalami progresi lesi, sedangkan 18 tidak mengalami progresi lesi. Progresi lesi terdapat pada penderita-penderita dengan rasio total kolesterol : HDL-kolesterol lebih dari 6.9, sedangkan penderita-penderita dengan rasio kurang dari 6.9, tidak terjadi progresi aterosklerosis.

b) *Lifestyle Heart Trial (1990)*

Dalam studi ini diteliti 28 penderita yang diberikan perlakuan perubahan gaya hidup yaitu : diet vegetarian rendah lemak, pengendalian stres, latihan olahraga, dua kali seminggu pertemuan sosial. Kadar lemak makanan 10%, terdiri dari 50% lemak takjenuh. Tidak diberikan obat antilipid. Sebagai kelompok kontrol ialah 20 orang penderita tanpa perlakuan khusus.

Setelah 1 tahun, evaluasi menunjukkan perbandingan kelompok eksperimen dan kelompok kontrol untuk total kolesterol, LDL, dan HDL ialah -19%, -3 1%, dan 0%. Berat badan

dan tekanan darah menurun pada kelompok eksperimen. Frekuensi serangan angina menurun pada kelompok eksperimen (-90%) dan meningkat pada kelompok kontrol (160%). Progresi aterosklerosis terjadi 42% pada kelompok eksperimen dan 53% pada kelompok kontrol. Regresi terjadi 82% pada kelompok eksperimen dan 18% pada kelompok kontrol.

Studi Aterosklerosis dengan obat-obat antilipid

a) *Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study (CLAS, 1987)*

CLAS ialah suatu studi besar tentang perkembangan aterosklerosis dengan pemakaian obat antilipid kombinasi colestipol dan niacin. Studi ini meliputi 162 penderita penyakit jantung koroner yang telah mengalami bedah jantung pintas koroner. Semua penderita ialah pria yang tidak merokok dan berumur antara 40 hingga 59 tahun. Delapan puluh penderita diberi diet rendah lemak/rendah kolesterol dan diberikan colestipol dan niacin, sedangkan 82 penderita lainnya hanya diberikan plasebo dan diet rendah lemak/rendah kolesterol.

Penilaian akhir dilakukan setelah 2 tahun dengan menggunakan arteriografi yang dibacakan secara visual oleh suatu panel para ahli yang memberi skor untuk progresi, terhenti, atau regresi. Arteri-arteri koroner ash dinilai terpisah dari pembuluh pembuluh darah yang dicangkok (pintas).

Ternyata pada kelompok eksperimen terjadi penurunan total kolesterol sebesar 26%, penurunan LDL 43%, dan peningkatan HDL 37% bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada kelompok eksperimen 16.2% mengalami regresi, dibandingkan 3.4% pada kelompok kontrol. Pada kelompok eksperimen 45% tidak mengalami progresi, dibandingkan dengan 46.6% pada kelompok kontrol. Lesi baru pada arteri koroner ash ditemukan sebesar 10% pada kelompok eksperimen dibandingkan dengan 22% pada kelompok kontrol. Lesi baru pada pembuluh darab pintas terdapat 24% pada kelompok eksperimen dibandingkan dengan 39% pada kelompok kontrol.

b) *Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS, 1990)*

Studi ini meneliti masalah regresi aterosklerosis pada 146 laki-laki dengan umur kurang dari 62 tahun yang mempunyai penyakit jantung koroner dan kadar apolipoprotein B yang tinggi, yaitu lebih dari 125 mg%, dan riwayat keluarga yang kuat untuk penyakit kardiovaskuler. Seratus duapuluh pendaenta mengikuti penelitian ini secara lengkap selama 2,5 tahun, yang dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok pertama mendapat lovastatin (2 x 20mg sehari) dan colestipol (3 x 10g sehari); kelompok kedua mendapat niacin (4 x 1g sehari) dan colestipol (3 x 10 g sehari); dan kelompok ketiga mendapat plasebo (atau colestipol saja bila LDL tinggi). Selain itu, semua penderita diberikan diet rendah kolesterol dan rendah lemak, dan semua pengobatan konvensional untuk penyakitjantung koroner.

Sebagai hasil penelitian ini didapatkan : Kadar LDL kolesterol berubah (dari awal) -7% pada kelompok kontrol, -46% pada kelompok lovastatin-colestipol, dan -32% pada kelompok niacin-colestipol.

Kadar HDL-kolesterol berubah +5% pada kelompok kontrol, +15% pada kelompok lovastatin-colestipol, dan +43% pada kelompok niacin-colestipol.

Progresi aterosklenosis terjadi 46% pada kelompok kontrol, 21%

pada kelompok lovastatin-colestipol, dan 25% pada kelompok niacin-colestipol.

Regresi terjadi 32% pada kelompok lovastatin-colestipol, 39% pada kelompok niacin-colestipol, dan 11% pada kelompok kontrol. Analisa multivarian menunjukkan bahwa : penurunan kadar apolipoprotein B (LDL kolesterol), tekanan darah sistolik, dan progresi Aterosklerosis.

Even klinik (kematian karenajantung, infark miokard, keperluan mendesak untuk pembedahan pintas koroner) terjadi pada 10 dari 52 penderita dari kelompok kontrol, pada 3 dan 46 penderita dari kelompok lovastatin-colestipol, dan pada 2 dan 48 penderita dari kelompok niacin-colestipol.

c) *StThomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS, 1992)*

Untuk meneliti pengaruh penurunan kadar kolesterol darah terhadap proses aterosklerosis, dilakukan penelitian terhadap 90 penderita laki-laki dengan angina pektoris atau infark miokard lama, yang mempunyai kadar kolesterol plasma lebih dari 6.0 mMol/l dan berumur kurang dari 66 tahun. Evaluasi ukuran lesi atheroma dilakukan dengan angiografi kuantitatif. Penderita-penderita dibagi menjadi 3 kelompok yaitu : kelompok U (*Usual care*) = tanpa perlakuan khusus, kelompok D (*Dietary intervention*) diet khusus, kelompok DC (Diet + Cholestyramin) : diet khusus ditambah cholestyramin 2 x 8 g sehari. Evaluasi dilakukan setelah 39 bulan, dengan hasil-hasil sebagai berikut: Kadar kolesterol plasma rata-rata ialah 6.93 pada kelompok U, 6.17 pada kelompok D, dan 5.56 mMol/l pada kelompok DC. Progresi Aterosklerosis terdapat 46% pada kelompok U, 15% pada kelompok D, dan 12% pada kelompok DC.

Regresi Aterosklerosis terdapat 46% pada kelompok U, 38% pada kelompok D, dan 33% pada kelompok DC.

Diameter lumen rata-rata (MAWS = *Mean Absolute Width of the coronary Segments*) menurun 0.201 mm pada kelompok U, meningkat 0.003 mm pada kelompok D, dan meningkat 0.103 mm pada kelompok DC.

Dari studi ini dapat disimpulkan bahwa intervensi diet saja sudah menurunkan progresi dan meningkatkan regresi aterosklerosis, menurunkan LDL kolesterol dan menurunkan rasio LDL/I-DL kolesterol, dan penambahan cholestyramin menambah lagi regresi aterosklerosis, yang semuanya ini disertai berkurangnya even-even kardiovaskuler.

Studi Aterosklerosis dengan obat-obat penyekat kalsium

Beberapa penelitian tentang proses aterosklerosis dengan pemberian penyekat kalsium telah dilakukan. Dua buah penelitian yang perlu disebut ialah :

a) *International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy* (INTACT, 1990) oleh Lichtlen dkk yang meneliti 173 orang dengan nifedipin dibandingkan dengan 175 orang dengan plasebo. Evaluasi dilakukan dengan angiografi kuantitatif. Hasil untuk regresi aterosklerosis masih diperdebatkan.

b) Waters dkk (1990) meneliti 168 orang dengan nicardipine dibandingkan dengan 167 orang dengan plasebo. Evaluasi dilakukan dengan angiografi kuantitatif. Hasil untuk regresi aterosklerosis masih diperdebatkan.

RINGKASAN

Telah dibahas secara singkat masalah Aterosklerosis sebagai pendahuluan, bentuk-bentuk lesinya, mekanisme terjadinya, dan peranan penting dari lipoprotein dalam proses Aterosklerosis. Dikemukakan studi-studi beberapa tahun akhir-akhir ini yang melaporkan secara bermakna terjadinya regresi Aterosklerosis bila kadar LDL kolesterol diturunkan dan kadar HDL kolesterol ditingkatkan, atau rasio LDL/HDL kolesterol diturunkan. Cara merubah profil lemak darah ini bisa dilakukan dengan diet dan perubahan gaya hidup lainnya. Hasilnya lebih jelas bila ditambahkan obat-obat antilipid seperti niacin, colestipol, dan obat-obat golongan HMG-CoA *reductase inhibitor*. Ternyata juga bahwa regresi Aterosklerosis disertai dengan menurunnya gejala klinik (angina) dan even-even kardiovaskuler seperti serangan infark miokard dan kematian karena jantung.

KEPUSTAKAAN

1. Arntzenius AC, Kromhout D, Barth JD, et al. Diet, lipoproteins and the progression of coronary atherosclerosis. The Leiden Intervention Trial. *New Engl J Med* 1985; 312: 807-11.
2. Blankenhorn DH, Johnson RL, Nessim SA et al. The cholesterol lowering atherosclerosis study (CLAS). *Controlled Clin Trials* 1987; 8: 354-87.
3. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL et al. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987; 257: 3233-340.
4. Blankenhorn DH. Atherosclerosis regression in humans. *Atherosclerosis Rev* 1990; 21: 151-57.
5. Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF et al. Effects of therapy with cholestyramine on the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984; 69: 313-24.
6. Brown G, Albers JJ, Fischer LD et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *New Engl J Med* 1990; 323: 1289-98.
7. Brown BG, Adams WA, Albers JA et al. Quantitative arteriography in coronary intervention trials : Rationale, study design, and lipid response in the University of Washington Familial Atherosclerosis Study (FATS). *Pathobiology of the Human Atherosclerotic Plaque*. London, Springer-Verlag, 1990.
8. Davies MJ, Krikler DM, Katz D. Atherosclerotic: Inhibition or regression as therapeutic possibilities. *Br. Heart J* 1991; 65: 302-10.
9. de Feyter PJ, Serruys PW, Davies Ini et al. Quantitative coronary angiography to measure progression and regression of coronar atherosclerosis: value, limitations, and implications for clinical trials. *Circulation* 1991; 84: 412-23.
10. Frick MH, Elo C, Haapa K et al. Helsinki Heart Study Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. Safety of treatment changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 237-44.
11. Gould KL, Ornish D, Kikeeide R et al. Improved stenosis geometry by quantitative coronary arteriography after vigorous risk factor modification. *Am J Cardiol* 1992; 69: 845-53.
12. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA et al. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990; 264: 3007-12.
13. Levy RI, Brensike JF, Epstein SE et al. The influence of changes in lipid values induced by cholestyramine and diet on progression of coronary artery disease: Results of the NHLBI I type II coronary intervention study. *Circulation* 1984; 69: 325-37.
14. Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflenbeul W et al. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT) *Lancet* 1990; 335: 1109-13.
15. Mack WJ, Blankenhorn DH. Factors influencing the formation of new human coronary lesions = Age, blood pressure and blood cholesterol. *Am J*

- Public Health 1991; 81: 1180-84.
16. Ornish D, Brown SE, Schwerwitz LW et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? Lancet 1990; 336: 129-33.
 17. Waters D, Lesperance J, Francetich M et al. A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis. Circulation 1990; 82: 1940-53.
 18. Watters D, Freedman D, Lesperance J et al. Design features of a controlled clinical trial to assess the effect of a calcium entry blocker upon the progression of coronary artery disease. Controlled Clin Trials 1987; 8: 216-42.
 19. Watts GF, Lewis B, Brunt JNH et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas atherosclerosis regression study (STARS). Lancet 1992; 339: 563-69.
 20. Wissler RW, Vesselinovitch D. Can atherosclerotic plaques regress, anatomic and biochemical evidence from nonhuman animal models. Am J Cardiol 1990; 65: 33F-40F.

