

Dyslipidemioiden uusi eurooppalainen hoitosuositus

Dyslipidemioiden uusi eurooppalainen hoitosuositus tähtää väestön valtimotaudin vaaran pienentämiseen ja suuren vaaran potilasryhmien aiempaa tehokkaampaan hoitoon. Lipidimääritys suositellaan tehtäväksi kaikille kliinisen tilan vuoksi suuressa vaarassa oleville yli 40-vuotiaille miehille ja yli 50-vuotiaille naisille. Hoitosuosituksen lähtökohta on edelleen yksilön kokonaisriskin arviointi tavanomaisten vaaratekijöiden eli LDL-kolesterolipitoisuuden, verenpaineen, tupakoinnin ja iän perusteella.

Näiden lisäksi yksilön riskinarviota ja hoitoa voidaan kohdentaa aiempaa tarkemmin huomioimalla joukko heikompia tai uusia valtimotaudin vaaraan vaikuttavia kliinisiä tekijöitä. Näitä ovat esimerkiksi sukuhistoria, munuaisten vajaatoiminta, diabetes ja sosiaaliluokka.

Dyslipidemian osalta suositellaan huomioimaan kaikilta LDL-kolesterolipitoisuuden lisäksi HDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksien vaikutus kokonaisriskiin.

European Atherosclerosis Society (EAS) ja **European Society of Cardiology (ESC)** julkaisivat kesällä 2011 yhteistyönä dyslipidemioiden uuden hoitosuosituksen. Sen tarkoituksena on valtimosairauksien ehkäisy ja hoito kokonaisvaltaisen valtimotaudin vaaran arvioinnin pohjalta (Catapano ym. 2011). Kohderyhmänä ovat yleislääkärit, kardiologit ja myös lipidipoliklinikoiden erikoislääkärit eli Suomen oloissa erityisesti sisätautilääkärit ja endokrinologit, jotka hoitavat harvinaisia ja vaikeita rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä. Tässä katsauksessa esitetään hoitosuosituksen keskeiset kohdat painottaen muutoksia ja täydennyksiä aiempiin valtimosairauksien eh-

käisyä koskeviin hoitosuosituksiin (De Backer ym. 2003, Graham ym. 2007). Suositus vaikeuttaa suomalaisen dyslipidemiaa käsittelevän Käypä hoito -suosituksen päivitykseen, jota odotetaan vuoden 2012 aikana (www.kaypahoito.fi).

Valtimonkovettumistaudin tai tromboosin pohjalta kehittyneet valtimosairaudet ovat Euroopassa yleisin syy ennenaikaiseen kuolemaan ja toimintakyvyn heikkenemiseen (Allender ym. 2008). Valtimonkovettumistaudin tärkeimmät kliiniset ilmentymät sisältävät sepelvaltimotaudin, aivovaltimotaudin ja suurten valtimoiden kuten aortan ateroskleroosin sekä perifeerisen valtimotaudin. Dyslipidemioiden keskeinen merkitys valtimosairauksien patogeneesissä. Se on kuitenkin vaaratekijä, jota voi hoitaa tehokkaasti ja monipuolisesti.

Viimeisin arvio eurooppalaisen väestön vaaratekijöiden hoidon tasosta on vuodelta 2009, jolloin tiedot kerättiin 12 maasta noin 7 600 henkilöstä. Tutkitut olivat iältään vähintään 50-vuotiaita, ja heillä oli ainakin yksi merkittävä vaaratekijä muttei valtimotautia. Tutkituista 77 %:lla todettiin dyslipidemia, mutta hoitotavoitteet (kokonaiskolesterolipitoisuus alle 5 mmol/l ja LDL-kolesterolipitoisuus alle 3 mmol/l) saavutettiin vain noin 40 %:lla. Muiden arvioitujen vaaratekijöiden eli verenpaineen, diabeteksen ja ylipainon hoitotavoitteet saavutettiin 25–39 %:lla tutkituista (Banegas ym. 2011). Suomalaisen Finriski 2007 -tutkimusaineiston perusteella tilanne Suomessa ei ole parempi: noin 60 %:lla 25–64-vuotiaasta väestöstä kokonaiskolesterolipitoisuus on yli 5 mmol/l (Vartiainen ym. 2007). Ongelman laajuuden vuoksi on erittäin tärkeää luokitella riskiryhmät oikein, jotta tehostettu elämäntapaohjaus ja pysyvä lääkehoito kohdistuvat interventioista eniten hyötyviin potilasryhmiin.

Hoitosuosituksen tiedon taso ja näytön-aste on ilmoitettu samaan tapaan kuin kaikissa ESC:n hoitosuosituksissa. Ohjeet voi lukea ESC:n verkkosivuilta (www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/ruleswriting.aspx).

Dyslipidemiat

Rasva-aineenvaihdunnan häiriöt käsittävät erilaisia plasman lipoproteiinien toimintaan ja pitoisuuksiin liittyviä poikkeavuuksia, joista suurella osalla on tärkeä merkitys valtimosairauksissa. Osa dyslipidemiaista on sekundaarisia, siten että ne liittyvät sairauteen tai lääkehoitoon; osa taas on syntynyt geneettisen alttiuden ja ympäristötekijöiden yhteisvaikutuksesta.

Hoitosuosituksen mukaan lukuisten satunnaistettujen ja kontrolloitujen tutkimusten perusteella plasman suurentuneet kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuudet ovat tärkeimmät valtimosairauksien vaaratekijät. Siten ne ovat myös ensisijaisia elämäntapa- ja lääkehoidon kohteita. Perinnölliset dyslipidemiat siirtävät potilaan aina suuren tai erittäin suuren vaaran luokkaan muun riskiprofilin mukaan. Muista lipidivaaratekijöistä on tärkeitä huomioida diabetekseen ja metaboliseen oireyhtymään liittyvä niin sanottu aterogeeninen lipiditriadi (plasman suurentunut triglyseridipitoisuus, suurentunut pienten ja tiheiden LDL-hiukkasten pitoisuus ja pienentynyt HDL-kolesterolin pitoisuus), joka merkitsee suurta valtimotaudin vaaraa, vaikka LDL-kolesterolin pitoisuus olisi tavoitealueella.

Valtimosairauden kokonaisvaaran arviointi

Uutta suosituksessa on neljä eri riskiluokkaa (TAULUKKO 1). Voimakkaasti valtimotaudin vaaraa suurentavat sairaudet ja mikä tahansa todettu valtimotaudin ilmentymä siirtävät potilaan suoraan erittäin suuren tai suuren vaaran luokkaan, jolloin lipidivaaratekijät hoidetaan kyseisen riskiluokan tavoitteiden mukaisesti. Muille tehdään riskiarvio lipidi- ja verenpainearvojen sekä iän, sukupuolen ja tupakoinnin

TAULUKKO 1. Kliiniseen tilanteeseen ja SCORE-taulukkoon perustuva valtimotaudin kokonaisriskin luokittelu. Luokassa ”kohtalainen vaara” huomioidaan kaikki tunnetut valtimotaudin vaaraa lisäävät ja siltä suojaavat tekijät hoitopäätöstä tehtäessä.

Erittäin suuri vaara

Mikä tahansa seuraavista

Todettu valtimosairaus (kajoava tai kajoamaton tutkimus), aiempi sydäninfarkti, äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä, sepelvaltimotoimenpide, sepelvaltimoiden ohitusleikkaus, iskeeminen aivohalvaus, valtimonkovettumistauti

Tyypin 2 diabetes tai tyypin 1 diabetes ja kohdeelinvaurio (esim. mikroalbuminuria)

Keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR alle 60 ml/min/1,73 m²)

Laskennallinen kymmenen vuoden SCORE-riski 10 % tai suurempi

Suuri vaara

Kumpi tahansa seuraavista

Vaikea yksittäinen riskitekijä kuten perinnöllinen dyslipidemia tai vaikea hypertensio

Laskennallinen kymmenen vuoden SCORE-riski 5–9 %

Kohtalainen vaara

Laskennallinen kymmenen vuoden SCORE-riski vähintään 1 % ja enintään 4 %

Vaaraan vaikuttavat varhaisen sepelvaltimotaudin sukuhistoria, keskivartalolihavuus, fyysinen aktiivisuus, sosiaaliluokka sekä HDL-kolesterolin, triglyseridien, herkän CRP:n, Lp(a):n, fibrinogeenin, homokysteiniin ja apoB:n pitoisuus

Pieni vaara

Laskennallinen kymmenen vuoden SCORE-riski alle 1 %

perusteella. Näin kaikki henkilöt voidaan jakaa pienen, kohtalaisen, suuren tai erittäin suuren vaaran luokkaan. Laajimmat hoitointerventiot ja intensiivisin seuranta kohdistetaan suuren ja erittäin suuren vaaran luokkaan. Valtimosairauksien suhteen pienessä ja kohtalaisessa vaarassa olevien osalta primaariprevention tavoitteena on vallitsevan tilanteen säilyttäminen sekä valtimotaudin riskitekijöitä ja terveellisiä elämäntapoja koskevan tietouden lisääminen (TAULUKKO 2).

Suositukseseen on sisällytetty muokatut SCORE (Systemic Cardiovascular Risk Estimation) -taulukot, jotka pohjautuvat suureen eurooppalaiseen ja myös suomalaista väestöä hyvin edustavaan kohorttiin. SCORE-taulukot

TAULUKKO 2. Potilaan valtimotaudin kokonaisvaaraan (ks. TAULUKKO 1) ja LDL-kolesterolipitoisuuden pohjautuva dyslipidemian interventiosuunnitelma.

Kokonaisvaara (SCORE) %	LDL-kolesterolipitoisuus				
	Alle 1,8 mmol/l	1,8–2,4 mmol/l	2,5–3,9 mmol/l	4,0–4,9 mmol/l	Yli 4,9 mmol/l
Alle 1 Pieni vaara	Ei lipidien hoitoa	Ei lipidien hoitoa	Elämäntapahoito	Elämäntapahoito	Jos elämäntapahoito tehoton, harkitse lääkehoitoa
Luokka ¹ /aste ²	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A
1–4 Kohtalainen vaara	Elämäntapahoito	Elämäntapahoito	Jos elämäntapahoito tehoton, harkitse lääkehoitoa	Jos elämäntapahoito tehoton, harkitse lääkehoitoa	Jos elämäntapahoito tehoton, harkitse lääkehoitoa
Luokka ¹ /aste ²	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	I/A
5–9 Suuri vaara	Elämäntapahoito, harkitse lääkehoitoa ³	Elämäntapahoito, harkitse lääkehoitoa ³	Elämäntapahoito, aloita lääkehoito	Elämäntapahoito, aloita lääkehoito	Elämäntapahoito, aloita lääkehoito
Luokka ¹ /aste ²	Ila/A	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A
10 tai enemmän Erittäin suuri vaara	Elämäntapahoito, harkitse lääkehoitoa ³	Elämäntapahoito, aloita lääkehoito	Elämäntapahoito, aloita lääkehoito	Elämäntapahoito, aloita lääkehoito	Elämäntapahoito, aloita lääkehoito
Luokka ¹ /aste ²	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A

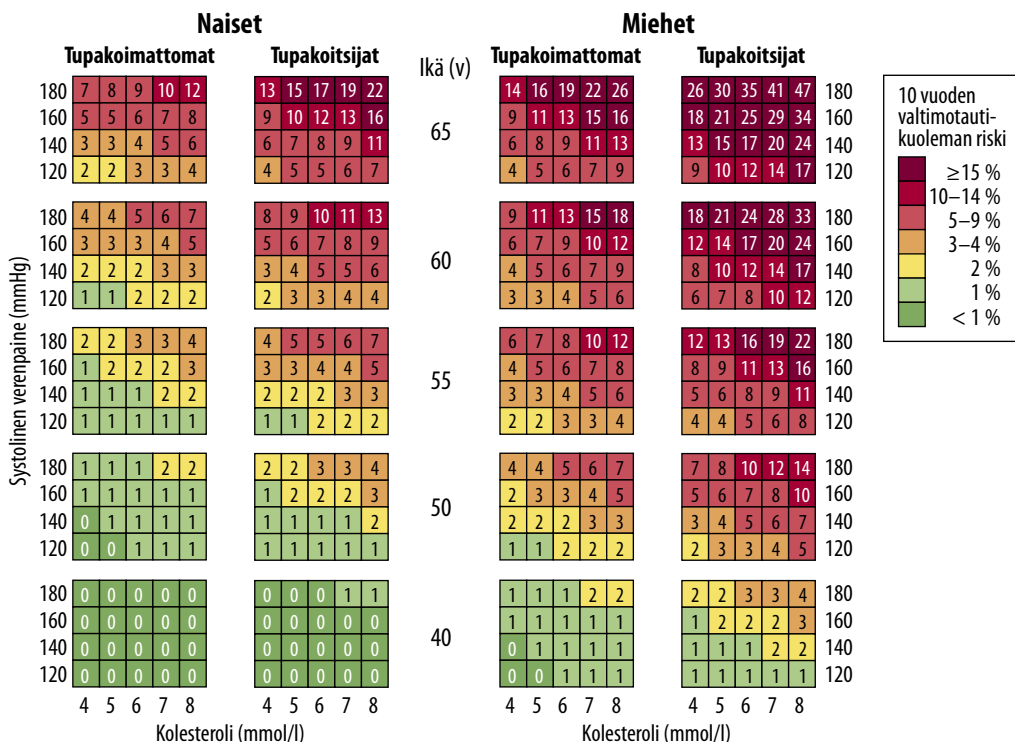
¹Hoitosuosituksen tiedon taso, ²Näytönaste, ³Statiinihoitoa on harkittava LDL-kolesterolipitoisuudesta riippumatta sydäninfarktin sairastaneella (Bassand ym. 2007, Van de Werf ym. 2008)

arvioivat kymmenen vuoden valtimotautikuoleman vaaran. Suomessa suositellaan käytettäväksi suuren valtimotaudin vaaran taulukkoa (KUVA 1). Luonnollisesti minkä tahansa valtimotautitapahtuman vaara on selvästi valtimotautikuoleman vaaraa suurempi. SCORE-tulosten perusteella kokonaisvaara (kuolemaan johtamattomat ja kuolemaan johtavat valtimotautitapahtumat) on noin kolminkertainen verrattuna kuolemaan johtavan tapahtuman vaaraan. Esimerkiksi 5 %:n SCORE-tilaukoon perustuva vaara tarkoittaa 15 %:n vaaraa kaikkien valtimotautitapahtumien suhteen kymmenen vuoden aikana. Naisilla kerroin on hieman suurempi ja iäkkäillä hieman pienempi kuin kolme. Vaara sairastua sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen voidaan suomalaisessa väestössä arvioida myös FINRISKI-laskurilla (www.thl.fi/finriski-laskuri), josta saatu 10 %:n riski vastaa 5 %:n riskiä SCORE-tilaukolla (Vartiainen ym. 2010).

Kliinikon kannalta pulmallisin kysymys on, milloin dyslipidemian hoito on aiheellista. Koska valtimosairauksien vaaratekijöillä on jatkumoluonne, ei yksittäistä raja-arvoa lääkehoidon aloitukselle voida asettaa minkään tekijän osalta. Yksilön vaaratekijät tuleekin

arvioida kokonaisuutena. Erityisesti nuorella henkilöllä saattaa olla pieni absoluuttinen vaara iän perusteella, vaikka vaaratekijöitä on kasautunut useita. KUVA 2 esittää nuoren potilaan valtimotaudin suhteellisen riskin, jonka avulla voi arvioida intensiivisen elämäntapahoidon, seurannan ja mahdollisen tulevan lääkehoidon tarvetta. Taulukolla voi esitellä potilaalle eri vaaratekijöiden hoidon merkitystä kokonaisriskin kannalta. Toisaalta vaara suurenee voimakkaasti jo pelkästään iän perusteella muista vaaratekijöistä riippumatta, joten iäkkäiden ryhmässä päätös lipidilääkehoidon aloituksesta on tärkeää perustaa kliiniseen kokonaiskuvaan.

Uutta tässä suosituksessa on HDL-kolesterolipitoisuuden huomioiminen riskinarviossa. Plasman HDL-kolesterolipitoisuus vaikuttaa merkittävästi valtimotaudin vaaraan kaikissa riskiluokissa. Esimerkiksi tupakoimattomalla 60-vuotiaalla miehellä kymmenen vuoden valtimosairaudesta johtuvan kuoleman vaara on 8 %, jos kokonaiskolesteroli on 6 mmol/l, systolinen verenpaine 140 mmHg ja HDL-kolesterolipitoisuus 0,8 mmol/l. Saman miehen riski on vain 4 %, jos HDL-kolesterolipitoisuus on 1,8 mmol/l. HDL-kolesterolipitoisuus kannattaa huomioida erityisesti, jos



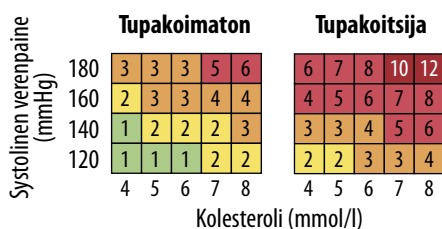
KUVA 1. SCORE-taulukko valtimosairauden aiheuttaman kuoleman riskistä kymmenen vuoden aikana suuren vaaran alueella, kuten Suomessa. Arvio perustuu ikään, sukupuoleen, tupakointiin, systoliseen verenspaineeseen ja kokonaiskolesterolipitoisuuteen. Taulukkoa ei tarvita, jos potilaalla on tiedossa valtimosairaus, diabetes, krooninen munuaissairaus, perinnöllinen dyslipidemia tai muu syy suurelle tai erittäin suurelle vaaralle. Kaikkien valtimosairauteen liittyvien tapahtumien vaaran arvioimiseksi SCORE-riskiprosentti kerrotaan noin kolmella.

SCORE-taulukolla arvioitu riski on noin 5 %. Tällöin intensiivinen elämäntapahoito on aiheellista ja tulee päättää, onko lipidilääkehoito tarpeen. HDL-kolesterolipitoisuuden huomioon ottavat uudet SCORE-taulukot ovat saatavilla ESC/EAS-suosituksen liitteessä (doi:10.1093/eurheartj/ehr169) ja SCORE-

laskurin sähköisessä versiossa (www.heartscore.org).

Mikäli on määritetty muita tunnettuja vaaratekijöitä, kuten triglyseridien, herkän CRP:n tai homokysteiinin pitoisuus, voidaan näiden vaikutus huomioida yksilöllisessä riskin arvioissa SCORE-vaaratekijöiden lisäksi. Muut vaaraa suurentavat tekijät on esitetty TAULUKOSSA 3. Pitkäikäisyyden sukuhistoria on suuren HDL-kolesterolipitoisuuden lisäksi suojaava tekijä, jolloin yksilön riski voi olla SCORE-taulukon tulosta pienempi.

Kliinistä päätöksentekoa helpottamaan hoitosuositukseen on liitetty uutena osana kokonaisriskiluokkaan (TAULUKKO 1) tai SCORE-riskiin (KUVA 1) ja LDL-kolesterolipitoisuuteen perustuva yksilöllinen interventiosuunnitelma (TAULUKKO 2). Siinä annetaan liikennevalotyyppisin värikoodein suositus elämäntapaneuvonnasta tai elämäntapa- ja



KUVA 2. Nuoren henkilön suhteellisen riskin suureneneminen vaaratekijöiden määrän lisääntyessä. Intensiivinen elämäntapahoito, seuranta ja tulevaisuudessa mahdollisesti lipidilääkehoito tulee kohdistaa potilaisiin, joilla on suurin suhteellinen vaara.

lääkehoitointerventiosta. Punaisella alueella tehokas elämäntapaneuvonta ja välitön lipidi-lääkehoidon aloitus on yleensä aina suositeltavaa. Keltaisella ja oranssilla alueella klinikon harkinta kokonaiskuvan perusteella ratkaisee hoidon intensiteetin. Ikä kuvastaa altistusaikaa valtimosairauksien vaaratekijöille. Tässäkin taulukossa iäkkäät, erityisesti miehet, sijoittuvat lipidi- tai verenpainearvoista riippumatta pääosin suuren riskin luokkaan, joten tässä ryhmässä korostetaan klinikon harkintaa lipidilääkehoidon aloituksen aiheiden osalta.

Lipidien ja apolipoproteiinien mittaukset

Suositus antaa ohjeet riskiryhmistä, joille lipidimääritykset ja valtimotaudin kokonaisvaaran arvio ovat aiheellisia iästä riippumatta (TAULUKKO 4). Iän perusteella vaaratekijäkar-toitusta on syytä harkita 40-vuotiaille ja vanhemmille miehille sekä 50-vuotiaille ja vanhemmille naisille.

Suosituksessa ensisijaisesti mitattava suure on LDL-kolesterolipitoisuus, mutta kokonais-kolesterolipitoisuutta tarvitaan edelleen SCORE-taulukoiden riskinarvioon. Triglyseridi- ja HDL-kolesterolipitoisuuden määrittäminen auttaa vaaran luokittelussa. Täydentävinä tutkimuksina voidaan hyödyntää non-HDL-

TAULUKKO 3. Valtimotaudin vaaraan vaikuttavat tekijät, joiden mukaan kokonaisriski on joko suurempi tai pienempi kuin SCORE-taulukkoon perustuva arvio.

- Syrjäytyneisyys: altistaa usean vaaratekijän kasaantumiselle
- Vähäinen fyysinen aktiivisuus ja keskivartalo-lihavuus: yhteisiä piirteitä usealle alla luetellulle vaaratekijälle
- Diabetes: vaara on noin viisinkertainen naisilla ja kolminkertainen miehillä SCORE-taulukon tulokseen verrattuna
- Pieni HDL-kolesterolin tai apoA-I:n pitoisuus tai suuri triglyseridien, fibrinogeenin, homokysteiniin, apoB:n lipoproteiini (a):n tai herkän CRP:n pitoisuus: nämä tekijät merkitsevät suurentunutta vaaraa kaikissa riskiluokissa iästä ja sukupuolesta riippumatta
- Oireettomat merkit ateroskleroosista, kuten kaulavaltimoiden seinämäpaksuuntuma tai kalkkiutumut
- Munuaisten vajaatoiminta
- Varhaisen valtimotaudin sukuhistoria: vaara suurenee 1,7-kertaiseksi naisilla ja kaksinkertaiseksi miehillä
- SCORE-taulukon mukaista vaaraa pienentävät suuri HDL-kolesterolipitoisuus ja pitkäikäisyyden sukuhistoria

kolesterolin tai apolipoproteiini (apo) B:n pitoisuuden mittaamista taikka apoB:n ja apoA-I:n pitoisuuksien suhteen määrittämistä. Näitä tutkimuksia on käytetty Suomessa melko harvoin, eivätkä ne ole tavanomaisia lipidimuut-

TAULUKKO 4. Tilanteet, jolloin lipidiarvojen mittaaminen on aiheellista valtimotaudin kokonaisvaaran arvioimiseksi.

Kliininen tilanne	Hoitosuosituksen tiedon taso	Näytönaste
Tyyppin 2 diabetes	I	C
Valtimotauti	I	C
Hypertensio	I	C
Tupakointi	I	C
Painoindeksi 30 tai enemmän tai vyötärönympärys miehellä yli 94 cm ¹ ja naisella yli 80 cm (naiset)	I	C
Varhaisen valtimotaudin ² sukuhistoria	I	C
Krooninen tulehduksellinen sairaus	I	C
Krooninen munuaissairaus	I	C
Dyslipidemian sukuhistoria	I	C
Harkinnanvaraisesti: yli 40-vuotiaat miehet ja yli 50-vuotiaat naiset	IIb	C

¹Aasialaisilla miehillä raja on 90 cm

²Varhainen sepelvaltimotauti: alle 55–60-vuotiaat miehet, alle 60–65-vuotiaat naiset

tujia parempia vaaran arvioinnissa (Di Angelantonio ym. 2009). Ei-HDL-kolesterolipitoisuus lasketaan vähentämällä kokonaiskolesterolipitoisuudesta HDL-kolesterolipitoisuus. Arvo ennustaa vahvasti valtimotaudin vaaraa erityisesti potilailla, joilla on diabetes, metabolinen oireyhtymä tai krooninen munuais-sairaus (Robinson ym. 2009). Vaikka apoB:n pitoisuus kuvastaa ateroogeenisten hiukkasten määrää, se ei sisälly hoitotutkimusten ennalta määriteltäviin pääteumuttujiin eikä SCORE-taulukkoon. Määritys myös lisää laboratorionkustannuksia. Valtimotaudin vaaran arviointiin suositeltavat lipidimääritykset esitetään INTERNETOHEISAINIESTON TAULUKOSSA 1.



Dyslipidemioiden hoidon tavoitteet

LDL-kolesteroli. Hoidon ensisijainen kohde on LDL-kolesterolipitoisuus, jonka osalta tutkimusnäyttö on laaja ja kiistaton. Tavoitteet on asetettu potilaan kokonaisriskiluokan (erittäin suuri, suuri tai kohtalainen vaara) mukaan (TAULUKKO 5). LDL-kolesterolipitoisuuden pienentyminen 1 mmol/l vähentää valtimotautikuolleisuutta ja -sairastuvuutta 22 %. Suurin valtimotaudin vaaran pienentä saavutetaan, kun LDL-kolesterolin pitoisuus pienenee määrään 1,8 mmol/l tai vähintään 50 %:iin lähtöarvosta (Baigent ym. 2010).

Muut hoidon tavoitteet. HDL-kolesteroli- tai triglyseridipitoisuudelle ei voida asettaa yksiselitteisiä hoitotavoitteita, koska päätemuuttajatutkimukset eivät näiden osalta ole riittäviä. Siksi HDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuus vaikuttavat ennen kaikkea riskinarvioon, mutta suosituksen mukaan ne jäävät yksilöllisesti harkittaviksi hoidon kohteiksi. Jos suuren vaaran potilaalla lipidiarvot ovat viitealueen rajojen tuntumassa, voi herkän CRP:n pitoisuuden määrittämistä harkita hoidon tarpeen arvioimiseksi. Herkän CRP:n pienentyminen arvoon 2,0 mg/l vähentää valtimotaudin vaaraa (Murphy ym. 2007, Ridker ym. 2009). Tutkimustietoon perustuen tavoitepitoisuus voidaan asettaa Suomessa harvemmin käytetyille non-HDL-kolesterolin (0,8 mmol/l suurempi kuin riskiluokan mukainen LDL-ko-

lesterolin tavoitepitoisuus) ja apoB:n (erittäin suuren vaaran potilailla 0,8 g/l tai pienempi ja suuren vaaran potilailla 1,0 g/l tai pienempi) pitoisuudelle.

Dyslipidemioiden hoitovaihtoehdot

Terveellisiä ravinto- ja muita elintapoja suositetaan koko väestölle. Jo valtimotautiin sairastuneilla ja muilla suuren tai erittäin suuren riskin henkilöillä oikeat elintavat ovat hoidon perusta, ja niihin opastamiseen on panostettava riittävästi esimerkiksi ravitsemuksen asiantuntijan avustuksella.

Hyperkolesterolemian lääkehoidon kulmakiivi on laajaan tutkimusnäyttöön pohjautuva statiinilääkitys. Sen osalta suosituksessa käsitellään vaikutusmekanismi, epidemiologinen ja kliininen tutkimusnäyttö, erot tehossa, haittavaikutukset ja lääkeaineinteraktiot. Suosituksen sähköisestä tausta-aineistosta löytyy käytännönläheistä tietoa LDL-kolesterolin lähtöpitoisuuden ja hoidon päämäärän perusteella tavoitellusta LDL-kolesterolipitoisuuden pienentymisestä sekä eri statiinien ekvivalenttiannoksista ja tehosta (doi:10.1093/eurheartj/ehr169). Tuore havainto statiinien diabetogeenisestä vaikutuksesta mainitaan katsauksessa, mutta siinä myös todetaan, että statiinien valtimotaudin vaaraa pienentävästä vaikutuksesta seuraava hyöty ylittää pienen diabeteksen vaaran suurentumisen (Sattar ym. 2010).

Statiinien jälkeen muita hyperkolesterolemian lääkehoitovaihtoehtoja ovat sappihappoja sitovat resiinit, kolesterolin imeytymisen estäjät, nikotiinihappo ja erittäin vaikeissa perinnöllisissä dyslipidemiaissa myös LDL-afereesi, jossa veri kierrätetään LDL-hiukkasia keräävän kalvon läpi kehon ulkopuolella. Lääkeyhdistelmien tehosta, käytöstä ja tutkimusnäytöstä (TAULUKKO 6) on julkaistu kannanotto, joka koskee erittäin suuren vaaran potilaita ja niitä, joille statiini ei haittavaikutusten vuoksi sovi.

Hypertriglyseridemian lääkehoito. Suositus erottelee haimatulehduksen vaaraa lisäävän erittäin suuren triglyseridipitoisuuden (yli

TAULUKKO 5. LDL-kolesterolipitoisuuden hoitotavoitteet.

Suositus	Hoito-suosituksen tiedon taso	Näytön-aste	Viitteet
Erittäin suuren vaaran luokassa LDL-kolesterolin tavoitepitoisuus on alle 1,8 mmol/l. Jos tätä ei saavuteta, tähdätään lähtöarvoa 50 % pienempään pitoisuuteen.	I	A	(LaRosa ym. 2005, Pedersen ym. 2005, Baigent ym. 2010, Nicholls ym. 2011)
Suuren vaaran luokassa voidaan harkita LDL-kolesterolin tavoitepitoisuutta alle 2,5 mmol/l.	Ila	A	(Mills ym. 2008, Brugts ym. 2009, Baigent ym. 2010)
Kohtalaisen vaaran luokassa voidaan harkita LDL-kolesterolin tavoitepitoisuutta alle 3,0 mmol/l.	Ila	C	–

TAULUKKO 6. Hyperkolesterolemian lääkehoito.

Suositus	Hoito-suosituksen tiedon taso	Näytön-aste	Viitteet
Käytä suurinta suositeltua tai siedettyä statiiniannosta LDL:n tavoitepitoisuuden saavuttamiseksi.	I	A	(Mills ym. 2008, Brugts ym. 2009, Baigent ym. 2010)
Jos statiini ei sovi, harkitse sappihappoja sitovaa resiniä tai nikotiinihappoa.	Ila	B	(Tyroler 1984, Canner ym. 1986)
Jos statiini ei sovi, harkitse myös kolesterolin imeytymisen estäjää yksin tai yhdistettynä sappihappoja sitovaan resiniin tai nikotiinihappoon.	Ila	C	–
Jos LDL:n tavoitepitoisuutta ei saavuteta, harkitse statiinin yhdistämistä kolesterolin imeytymisen estäjään, sappihappoja sitovaan resiniin tai nikotiinihappoon.	Ila	C	–

10 mmol/l) ja valtimotaudin vaaraan liittyvän hypertriglyseridemian hoidon. Vaikka triglyseridien merkitys valtimosairauksien vaaratekijänä on edelleen kiistanalainen, puoltaa viime aikojen tutkimusnäyttö selvästi käsitystä, jonka mukaan triglyseridipitoisilla partikkeleilla on osuutta valtimosairauksien kehittymisessä. Nämä partikkelit kykenevät kuljettamaan kolesterolia suoraan valtimoiden intimakkerokseen, ja toisaalta ne lisäävät lievää tulehdusreaktiota (Bansal ym. 2007, Nordestgaard ym. 2007, Sarwar ym. 2010). Jopa kolmasosalla aikuisväestöstä plasman triglyseridipitoisuus ylittää tavoitteeksi asetetun arvon 1,7 mmol/l (Vartiainen ym. 2007, Kotseva ym. 2009). Hypertriglyseridemian lääkehoitoa voidaan harkita, kun elämäntapahoidosta huolimatta suuren vaaran potilaalla triglyseridipitoisuus ylittää arvon 2,3 mmol/l. Hypertriglyseridemian hoidon näytönaste jää tasolle B–C, koska puhtaasti tri-

glyseridipitoisuuteen kohdistuvia päätemuuttajatutkimuksia ei ole tehty. Statiinit pienentävät triglyseridipitoisuutta ja vähentävät kiistatta valtimotautitapahtumia, joten statiinihoito on ensisijainen valinta kohtalaisessa hypertriglyseridemiassa. Muut hoitovaihtoehdot eli fibraatit, nikotiinihappo ja n-3-rasvahapot sekä näiden yhdistäminen statiinilääkitykseen perustuvat yksilölliseen harkintaan.

Suosituksessa todetaan, että haimatulehduksen vaara suurenee triglyseridipitoisuuden ylittäessä arvon 10 mmol/l, mutta riski on olemassa jo pitoisuuden ollessa 5–10 mmol/l. Vaikean hypertriglyseridemian hoitona on energian ja rasvan saannin rajoitus sekä alkoholista pidättäminen. Lääkehoitona voidaan käyttää fibraatin (fenofibraatin) ja n-3-rasvahappojen (2–4 g/vrk) yhdistelmää tai nikotiinihappoa. Insuliinihoidon aloitus tai tehostus saattaa olla tarpeen, jos potilaalla on hypergly-

TAULUKKO 7. Kliinisen familiaalisen hyperkolesterolemian (FH) heterotsygoottisen muodon diagnostiset kriteerit (World Health Organization 1999).

	Kriteeri	Pisteet
Sukuhistoria	Ensimmäisen asteen sukulaisella varhainen sepelvaltimotauti ¹ tai LDL-kolesteroli yli 95. persentiiliin	1
	Ensimmäisen asteen sukulaisella jänneksantoomat tai alle 18-vuotiaana LDL-kolesteroli yli 95. persentiiliin	2
Anamneesi	Potilaalla varhainen sepelvaltimotauti ¹	2
	Potilaalla varhainen aivo- tai ääreisvaltimotauti	1
Löydökset	Jänneksantoomat	6
	Arcus lipoides alle 45-vuotiaalla	4
LDL-kolesterolipitoisuus	yli 8,5 mmol/l	8
	6,5–8,4 mmol/l	5
	5,0–6,4 mmol/l	3
	4,0–4,9 mmol/l	1
Varma FH		Pisteet yli 8
Todennäköinen FH		Pisteet 6–8
Mahdollinen FH		Pisteet 3–5
Ei diagnostinen		Pisteet alle 3

¹ Varhainen sepelvaltimotauti: alle 55–60-vuotiaat miehet, alle 60–65-vuotiaat naiset

kemia. Oireisille potilaille suositellaan sairaalahoitoa, ja harvinaisissa akuuteissa tilanteissa on hyvä muistaa afereesin mahdollisuus.

Pienen HDL-kolesterolipitoisuuden lääkehoito. Vaikka HDL-kolesterolipitoisuus on itsenäinen ja käänteisesti valtimosairauden vaaraa suurentava tekijä, ei pelkkään HDL-kolesterolipitoisuuden suurentamiseen tähtäävän lääkehoidon vaikutuksesta valtimotautitapahtumiin ole riittävästi suorita tutkimustuloksia. Nykyisin käytössä olevista lääkkeistä statiinit, fibraatit ja nikotiinihappo suurentavat HDL-kolesterolipitoisuutta, mutta ne vaikuttavat myös muihin plasman lipoproteiineihin. Suosituksen jälkeen ilmestyneessä Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL Cholesterol/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH) -tutkimuksessa simvastatiiniin yhdistetty nikotiinihappo ei vähentänyt valtimotautitapahtumia pelkkään simvastatiiniin verrattuna, kun LDL-kolesterolipitoisuus oli tavoitealueella. Tutkimuksen tulos jää kiistanalaiseksi, koska kaikilla potilailta statiinihoidon aikainen LDL-pitoisuus oli tavoite-

alueella ja nikotiinihappo- ja lumeryhmän ero HDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuudessa jäi pieneksi (Boden ym. 2011). Tulevaisuuden tutkimukset paljastavat HDL-hiukkasiin vaikuttavien kolesteroliesterien siirtäjäproteiinien estäjien (CETP-inhibiittorien) käyttömahdollisuudet pienen HDL-pitoisuuden potilasryhmässä.

Kliinisiä erityistilanteita

Perinnölliset dyslipidemiat. Geneettiset tekijät määräävät pitkälti yksilön rasva-arvoja, mutta jos dyslipidemiapotilaan suvussa esiintyy varhaista sepelvaltimotautia (miehillä alle 55–60-vuotiaana ja naisilla alle 60–65-vuotiaana), on syytä sulkea pois perinnöllisen dyslipidemian mahdollisuus (INTERNETOHEIS-AINEISTON TAULUKKO 2).

Familiaalinen hyperkolesterolemia on tärkein perinnöllinen dyslipidemia, johon liittyy erittäin suuri valtimotaudin vaara. Taudin homotsygoottinen muoto tunnustetaan jo lapsuudessa ilmenevien jänneksantoomien, sarveiskalvon arcus lipoideksen tai huonos-

sa tapauksessa nuorella aikuisiällä alkavan valtimotaudin perusteella. Taudin heterotsygoottisessa muodossa LDL-kolesterolipitoisuus on noin kaksinkertainen terveisiin sisaruksiin verrattuna, aikuisiässä keskimäärin 5–10 mmol/l. LDL-reseptorigeenin mutaatiot selittävät suurimman osan ja PCSK9- ja apoB-geenien mutaatiot pienen osan tunnetusta perinnöllisestä taustasta. Kaikki geenivirheen kantajat tai kliiniset diagnoosikriteerit täyttävät henkilöt (TAULUKKO 7) kuuluvat erittäin suuren vaaran luokkaan riippumatta muista valtimotaudin vaaratekijöistä. On tärkeää seuloa kaikki tunnettujen familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavien ensimmäisen asteen sukulaiset iästä riippumatta. Geenivirheen perineet lapset ohjataan varhaiseen elämäntapahoitoon. Statiinihoito on yleensä syytä aloittaa nuoruudessa tai varhaisessa aikuisiässä. Tarpeen mukaan hoitoon yhdistetään kolesterolin imeytymisen estäjä tai sappihappoja sitova resiini. Jos primaaripreventio aloitetaan ajoissa, on heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavien elinajan odote normaali (Neil ym. 2008).

Familiaalinen kombinoitunut hyperlipidemia on yleisin geneettinen dyslipidemia, johon liittyy suuri valtimotaudin vaara. Diagnoosin tekeminen on vaativaa, koska spesifistä diagnostista testiä ei ole käytettävissä ja lipidifenytyppi vaihtelee perheen sisälläkin, eli suvussa saattaa esiintyä hyperkolesterolemiaa, hypertriglyseridemiaa ja näiden yhdistelmää. ApoB-pitoisuuden määrittämisestä saattaa olla hyötyä diagnostiikassa. Jos potilaalla on varhaisen valtimotaudin sukuhistoria ja apoB-pitoisuus on yli 1,2 g/l ja triglyseridipitoisuus yli 1,7 mmol/l, voi kombinoitunut hyperlipidemia tulla kyseeseen (Sniderman ym. 2002, Sniderman 2004).

Familiaalisessa dysbetalipoproteinemiasa eli tyypin III hyperlipidemissa valtimosairauksien vaara on voimakkaasti suurentunut. Suurin osa potilasta on homotsygoottisia apoE2:n suhteen, jolloin kylomikronien ja IDL:n (intermediate density lipoprotein) jäännepartikkelien poistuminen maksaan heikkenee voimakkaasti. Tämä johtaa kokonaiskolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden suurentumi-

YDINASIA

- ▶ Dyslipidemioiden eurooppalainen hoitosuositus tähtää kokonaisvaltaiseen valtimotaudin vaaran arvioon.
- ▶ Valtimotaudin vaara on jaettu neljään luokkaan: pieni, kohtalainen, suuri ja erittäin suuri riski.
- ▶ LDL-kolesterolipitoisuus on ensisijainen lipidivauratekijä ja hoidon kohde.
- ▶ LDL-kolesterolin tavoitepitoisuus määräytyy riskiluokan mukaan.
- ▶ Muut lipidiarvot, kuten HDL-kolesterolin, non-HDL-kolesterolin, triglyseridien, lipoproteiini (a):n ja apolipoproteiini B:n pitoisuudet, huomioidaan valtimotaudin vaaraa suurentavina tai pienentävinä tekijöinä.
- ▶ Suositus ottaa kantaa lipidivauratekijöiden hoitoon eri riskiluokissa, kliinisissä erityistilanteissa ja perinnöllisissä dyslipidemioissa.

seen. Dyslipidemian syntyyn tarvitaan usein toinen myötävaikuttava tekijä, kuten ylipaino, diabetes tai hypotyreosi. Seulontamenetelmänä voidaan käyttää apoB:n ja kokonaiskolesterolin laskennallista suhdetta 0,15, jonka alapuolella familiaalinen dysbetalipoproteinemia on erittäin todennäköinen. Dyslipidemian yhteydessä todettu apoE2-homotsygoottisuus varmistaa diagnoosin.

Voimakkaasti geneettisesti määräytyvä Lp(a)-pitoisuus voidaan mitata suuren valtimotaudin vaaran potilailta sekä niiltä, joiden perheessä esiintyy varhaista valtimotautia (Nordestgaard ym. 2010). Lipidilääkkeistä nikotiinihappo pienentää Lp(a)-pitoisuutta.

Muut erityistilanteet. Suosituksessa annetaan perustellut ohjeet useiden erityisryhmien osalta (esim. lasten, naisten ja vanhusten) ajatellen varsinkin primaari- ja sekundaaripreventioon liittyvää tutkimusnäyttöä. Useisiin kroonisiin sairauksiin, kuten metaboliseen oireyhtymään ja tyypin 2 diabetekseen, liitty-

TAULUKKO 8. Yhteenveto dyslipidemian lääkehoidon seurannasta.

Lipidimittaukset
<p>Kuinka usein ennen lääkettä?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vähintään kaksi mittausta 1–12 viikon välein, paitsi jos suositellaan välitöntä lipidilääkehoidon aloitusta (esimerkiksi äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä)
<p>Kuinka usein lääkityksen aloituksen jälkeen?</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 (± 4) viikkoa aloituksesta • 8 (± 4) viikkoa annoksen muutoksesta kunnes tavoitepitoisuus saavutetaan
<p>Kuinka usein tavoitealueella?</p> <ul style="list-style-type: none"> • vuosittain (paitsi jos ilmenee adherenssiongelmia tai muu erityinen syy)
Maksa- ja lihasentsyymien seuranta
<p>Kuinka usein ALAT-pitoisuus mitataan lipidilääkehoidon yhteydessä?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ennen hoidon aloitusta • Kahdeksan viikkoa hoidon aloituksesta • Vuosittain, jos ALAT-pitoisuus on alle kolme kertaa yli viitearvon
<p>Jos maksaentsyymiarvot suurentuvat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle kolme kertaa yli viitearvon <ul style="list-style-type: none"> – Hoitoa jatketaan – Seurantamittaus 4–6 viikon kuluttua • Kolme kertaa yli viitearvon tai enemmän <ul style="list-style-type: none"> – Tauota hoito tai pienennä annosta, seurantamittaus 4–6 viikon kuluttua – Hoidon aloitus uudestaan tarkassa seurannassa, kun maksaentsyymiarvot ovat normalisoituneet
<p>Kuinka usein CK-pitoisuus mitataan lipidilääkehoidon yhteydessä?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ennen hoitoa <ul style="list-style-type: none"> – Älä aloita hoitoa, jos CK-pitoisuus on enemmän kuin viisi kertaa yli viitearvon • Seuranta <ul style="list-style-type: none"> – Rutiiniseurantaa ei tarvita – Määritä CK-pitoisuus, jos ilmaantuu lihaskipua – Myopatian mahdollisuus on syytä muistaa vanhusten osalta sekä samanaikaisen muun lihashaittoja aiheuttavan lääkkeen käytön, polyfarmasian ja maksa- tai munuaissairauden aikana
<p>Jos CK-pitoisuus suurentuu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enemmän kuin viisi kertaa yli viitearvon <ul style="list-style-type: none"> – Tauota hoito, tarkista munuaisten toiminta, seurantamittaus kahden viikon välein – CK-pitoisuus saattaa suurentua tilapäisesti rasituksen yhteydessä – Selvitä suurentumisen sekundaariset syyt, jos CK-pitoisuus jää suurentuneeksi • Korkeintaan viisi kertaa yli viitearvon <ul style="list-style-type: none"> – Hoitoa jatketaan, jos ei ilmene lihasoireita (informoi potilasta, järjestä tarvittaessa seurantanäytteen otto) – Jos lihasoireita esiintyy, seuraa oireita ja CK-pitoisuutta säännöllisesti

ALAT = alaniiniaminotransferaasi, CK= kreatiiniinikinaasi

viä lipidiaineenvaihdunnan häiriöiden hoidon erityispiirteitä on käsitelty perusteellisesti.

Koska dyslipidemia on yleensä oireeton ja vaatii elinikäistä seurantaa ja hoitoa, on erityisen tärkeä kiinnittää huomiota hoitomyönteisyyteen ja hoidon turvallisuuteen (TAULUKKO 8).

Lopuksi

Dyslipidemioiden uusi eurooppalainen hoitosuositus on tutkimusnäyttöön ja asiantuntijoiden näkemykseen pohjautuva apuväline klinikon päätöksentekoon. Riskiluokkia on neljä, joten intensiivinen seuranta ja hoito

voidaan kohdistaa kustannustehokkaasti suuren ja erittäin suuren vaaran ryhmiin. LDL-kolesterolipitoisuus on kiistatta ensisijainen dyslipidemioiden hoidon kohde, mutta uutta suosituksessa on HDL-kolesterolipitoisuuden ja muiden tunnettujen lipidivaraiteijoiden huomioiminen. Näin kyetään aiempaa monipuolisemmin arvioimaan lipidiarvojen ja muiden riskitekijöiden vaikutusta potilaan valtimotaudin kokonaisvaaraan ja valitsemaan potilaalle yksilöllisesti oikea hoito. LDL-

kolesterolipitoisuuteen ja kokonaisvaaraan perustuva hoitotaulukko (TAULUKKO 2) on käytännöllinen ja toivottavasti potilastyötä helpottava työkalu. SCORE-taulukoiden pohjalta on mahdollista esitellä potilaalle esimerkiksi LDL-kolesterolipitoisuuden pienenemisen tai HDL-kolesterolipitoisuuden suurentumisen merkitystä kokonaisvaaran kannalta hoidon aikana. Muutoksen havainnollistaminen voi motivoida potilasta elämäntapa- tai lääkeshoidon jatkamiseen. ■

NIINA MATIKAINEN, LT, endokrinologian ja sisätautien erikoislääkäri

HUS, Peijaksen sairaala, endokrinologian klinikka
ja Biomedicum, kardiovaskulaarisairauksien tutkimusyksikkö

MARJA-RIITTA TASKINEN, emeritaprofessori

Biomedicum, kardiovaskulaarisairauksien tutkimusyksikkö

SIDONNAISUUDET

Niina Matikainen: Asiantuntijapalkkio (Novartis, Novo Nordisk), luentopalkkio (MSD, Novartis, Novo Nordisk), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Amgen, Ipsen, Novartis, Novo Nordisk).

Marja-Riitta Taskinen: Luentopalkkio, asiantuntijapalkkio, koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (AstraZeneca, Kowa, Merck Shape & Dohme, Roche, Solvay Pharma).

Summary

New European clinical guidelines on dyslipidemias

In the new European clinical guidelines on dyslipidemias, screening of the risk for cardiovascular disease is recommended by using lipid assays for all patients who are at high risk due to their clinical characteristics, and for men over 40 years of age and women of over 50 years of age. The starting point in the guidelines is an assessment of individual total risk based on traditional risk factors, i.e. LDL cholesterol level, blood pressure, smoking and age. With respect of dyslipidemia, the effect of HDL cholesterol and triglyceride levels on the total risk is recommended to complement the information provided by the LDL cholesterol level.

KIRJALLISUUTTA

- Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R. European cardiovascular disease statistics, 2008 ed. European Heart Network.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, *ym.* for: Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–81.
- Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, *ym.* Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011;32:2143–52.
- Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298:309–16.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, *ym.* for: Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–660.
- Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, *ym.* for: AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255–67.
- Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, *ym.* The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
- Canner PL, Berge KG, Wenger NK, *ym.* Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245–55.
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, *ym.* European Society of Cardiology (ESC). European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atheroscler* 2011;217:3–46.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, *ym.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2003;10:S1–S10.
- Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, *ym.* for: Emerging Risk Factors Collabora- tion. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993–2000.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, *ym.* for: European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;28:2375–414.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, *ym.* EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2009;16:121–37.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, *ym.* Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–35.
- Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769–81.
- Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, *ym.* Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patient-level analysis of the agrastat to zocor and pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 trials). *Am J Cardiol* 2007;100:1047–51.
- Neil A, Cooper J, Betteridge J, *ym.* Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008;29:2625–33.
- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, *ym.* Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011;365:2078–87.
- Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299–308.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, *ym.* Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–53.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, *ym.* Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437–45.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, *ym.* Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175–82.
- Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316–22.
- Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, *ym.* for: Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634–9.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, *ym.* Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735–42.
- Sniderman AD. Applying apoB to the diagnosis and therapy of the atherogenic dyslipoproteinemias: a clinical diagnostic algorithm. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:433–8.
- Sniderman AD, Castro Cabezas M, Ribalta J, *ym.* A proposal to redefine familial combined hyperlipidaemia – third workshop on FCHL held in Barcelona from 3 to 5 May 2001, during the scientific sessions of the European Society for Clinical Investigation. *Eur J Clin Invest* 2002;32:71–3.
- Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol* 1984;54:1419.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, *ym.* ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909–45.
- Vartiainen E, Laatikainen T, Peltonen M, Salomaa V. Verisuonisairauksien riskiarvio riippuu menetelmästä: vertailussa FINRISKI, SCORE ja Framingham. *Suom Lääkäril* 2010;65:2079–82.
- Vartiainen E, Laatikainen T, Salomaa V, Jousilahti P, Peltonen M, Puska P. Sydäninfarkti- ja aivohalvauksien arviointi FINRISKI-tutkimuksessa. *Suom Lääkäril* 2007;62:4007–13.
- World Health Organization. Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia: report of a second WHO consultation in WHO, Geneva 1999.