

# LDL-kolesterolin luonnonmukainen pitoisuus on saavutettavissa turvallisesti

Elimistön kaikki solut tarvitsevat kolesterolia kalvojensa rakennusaineeksi. Kun plasman LDL-kolesterolipitoisuus on noin 0,5 mmol/l, solut saavat käyttöönsä riittävästi kolesterolia ja niiden LDL-reseptorien säätely on optimaalista. Pitoisuuden ylittäessä 1,5 mmol/l LDL-reseptorit kyllästyvät. Solututkimusten mukaan LDL-kolesterolipitoisuuden luonnonmukaisen eli fysiologisen vaihtelun yläraja on siis 1,5 mmol/l. Luonnonkansoilla plasman LDL-kolesterolipitoisuus on ollut fysiologisella tasolla, mutta jälkiteollisessa yhteiskunnassa elävillä se on moninkertainen. Niinpä merkittävä osa heistä sairastuu valtimotautiin. LDL-kolesterolipitoisuuden tehokas pienentäminen statiinilääkityksellä on vähentänyt sydän- ja verisuonitautien aiheuttamaa kuolleisuutta. Fysiologisen pitoisuuden (alle 1,5 mmol/l) saavuttaminen mahdollistaa valtimonseinämien atroomien regression ja parantaa valtimotautipotilaiden ennustetta entisestään. Meidän tuleekin pyrkiä käynnistämään valtimotaudin regressio sen sijaan, että tyytyisimme vain hidastamaan taudin etenemistä.

Elimistömme kaikki solut tarvitsevat kolesterolia kalvojensa rakennusaineeksi. Kolesterolin saannin turvaamiseksi soluilla on käytössään kaksi järjestelmää: ne joko ottavat tai valmistavat kolesterolia (Brown ja Goldstein 1986). Solut ottavat LDL-kolesterolia LDL-reseptoreittensa avulla. Reseptorit sitovat soluvälinesteen LDL-hiukkasia ja kuljettavat ne solujen sisään, jolloin hiukkasista vapautuu kolesterolia solujen käytettäväksi. Lisäksi kaikki solut kykenevät valmistamaan kolesterolia hydroksimetyyli-glutaryylikoentsyymi A (HMG-CoA) -reduktaasientsyymien säätelämän synteesiketjun lopputuotteena. Molemmat järjestelmät ovat tarkan säätelyn alaisia ja toisistaan riippuvaisia. Kaksoissäätely takaa, että soluilla on aina riittävä mutta ei liiallinen määrä kolesterolia.

Viime joulukuussa tuli kuluneeksi 20 vuotta siitä, kun dallasilaiset tutkijat Joseph L. Goldstein ja Michael S. Brown vastaanottivat Nobelin palkinnon kolesteroliaineenvaihduntaa ja erityisesti LDL-reseptoreita koskevista tutkimuksistaan (Kovanen ja Palomäki 2005). Tukholmassa pitämässään juhlaesitelmässä he esittivät teesin, jonka mukaan ihmisen – kuten muidenkin nisäkkäiden – seerumin luonnonmukainen eli fysiologinen LDL-kolesterolipitoisuus on alle 1,5 mmol/l (Brown ja Goldstein 1986). Käsittelemme tätä teesiä katsauksessamme nobelistien esittämän tutkimustiedon ja tuoreimpien kliinisten lääketutkimusten valossa. Arvioimme myös suuressa valtimotautitapahtuman vaarassa olevien potilaiden mahdollisuuksia saavuttaa LDL-kolesterolin fysiologinen pitoisuus.

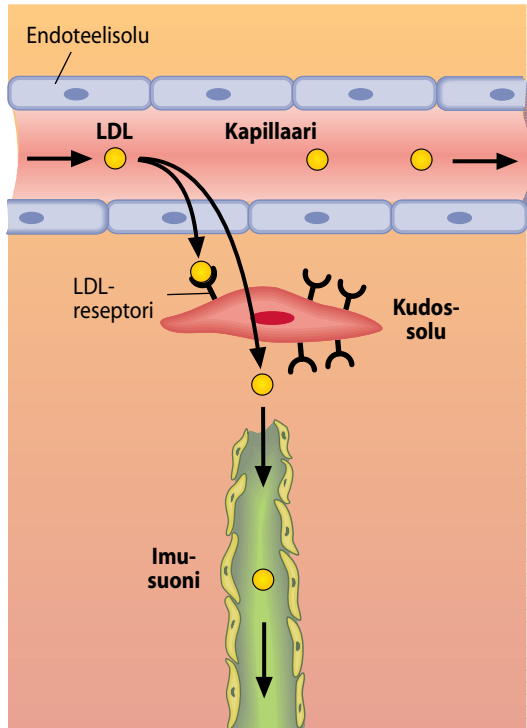
# LDL-kolesterolin fysiologinen pitoisuus

Kuinka voidaan arvioida, mikä on LDL-kolesterolin fysiologinen pitoisuus? Kysymys ratkesi soluviljelyolosuhteissa tehtyjen LDL-reseptoritutkimuksien avulla. Luonnon nisäkkäillä todetut löydökset tukevat solubiologisissa kokeissa saatujen tulosten tulkintoja.

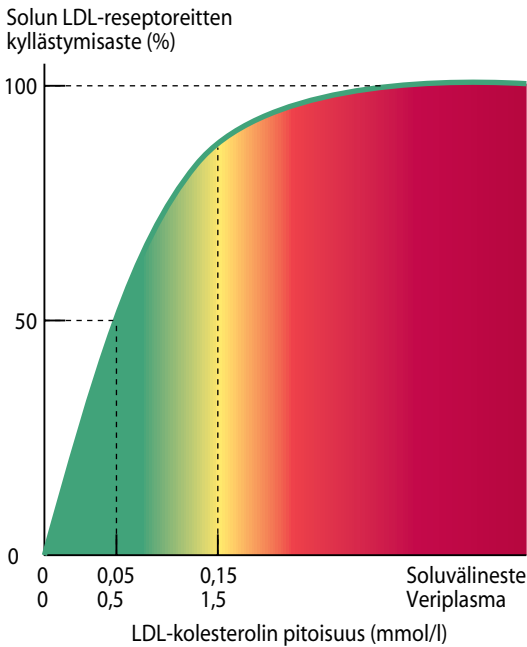
Saavuttaakseen kohdesolun – esimerkiksi rasvasolun, luurankolihasolun tai sydänlihassolun – kapillaarisuonessa olevan LDL-hiukkasen on poistuttava verenkierrosta (kuva 1). Endoteelisolut kuljettavat LDL-hiukkasia lävitseen ns. transsytoottisissa rakkuloissa (Kovanen 2000). Soluvälinesteeseen joutuneet LDL-hiukkaset tarttuvat solujen pinnalla oleviin LDL-reseptoreihin ja päätyvät solujen sisään reseptoreiden kuljettamina. Kun solut ovat saaneet tarpeeksi

kolesterolia, niiden LDL-reseptorituotanto pysähtyy. Tällöin ne eivät ota enää LDL-hiukkasia eikä niihin pääse kertymään kolesterolia. Ylimääräiset LDL-hiukkaset kulkeutuvat erittäin nopeasti kapillaaria ympäröivästä soluvälinesteestä imusuonia pitkin takaisin verenkiertoon, joten kolesterolia ei kerry myöskään soluvälinesteeseen (kuva 1).

Fibroblasteilla tehdyissä soluviljelytutkimuksissa on osoitettu, että LDL-reseptorien säätely on tehokkaimmillaan, jos soluviljelynesteen LDL-kolesterolipitoisuus on noin 0,05 mmol/l (Brown ja Goldstein 1986). Niinpä myös kudosten soluvälinesteen pitoisuuden pitäisi olla tämänsuuruinen. Jotta soluvälinesteen pitoisuus olisi 0,05 mmol/l, täytyy veriplasman LDL-kolesterolipitoisuuden olla kymmenkertainen eli 0,5 mmol/l, sillä endoteelieste hidastaa tehok-



**KUVA 1.** LDL-hiukkasten kulkeutuminen kudoksissa. Kapillaariverenkierrosta soluvälinesteeseen suodattuneet LDL-hiukkaset tarttuvat LDL-reseptoreihin, joiden avulla solut ottavat hiukkaset sisäänsä. Solut käyttävät niiden sisältämän kolesterolin rakennusaineekseen. Ylimääräiset hiukkaset kulkeutuvat nopeasti imusuonia pitkin takaisin verenkiertoon.



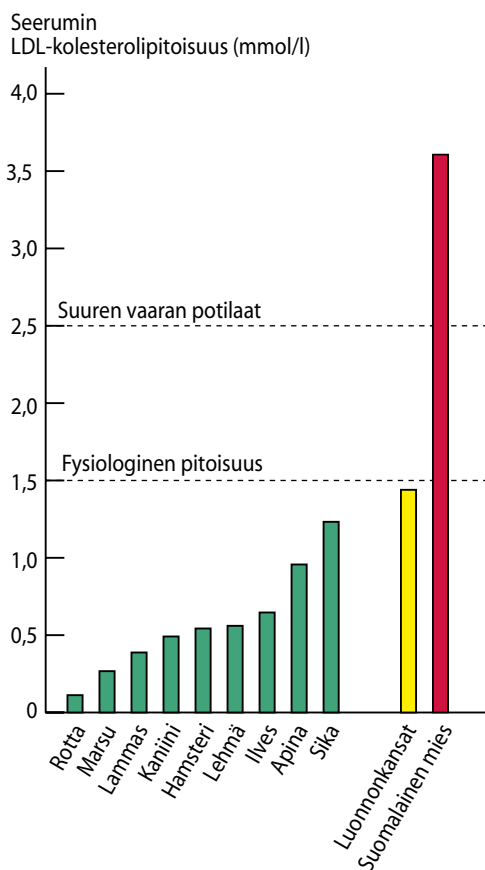
**KUVA 2.** LDL-reseptorien toiminta suhteutettuna LDL-kolesterolipitoisuuteen. LDL-reseptorit kyllästyvät, kun plasman LDL-kolesterolipitoisuus on yli 1,5 mmol/l (punainen alue). Reseptorien toiminta on optimaalinen, kun LDL-kolesterolin pitoisuus on plasmassa noin 0,5 mmol/l eli 0,05 mmol/l soluvälinesteessä (vihreä alue). Plasman fysiologisen LDL-kolesterolipitoisuuden alarajaa ei ole kyetty määrittämään.

kaasti LDL-hiukkasten siirtymistä veri-plasmas-ta soluvälinesteeseen (Smith 1990). LDL-re-septorit kyllästyvät soluväljelyneeseen LDL-kolesterolipitoisuuden suurentuessa yli arvon 0,15 mmol/l, jota vastaava pitoisuus plasmassa on siis 1,5 mmol/l (Goldstein ja Brown 1977) (kuva 2). Voimmekin päätellä, että evoluution aikana kehittyneet endoteelieste ja LDL-reseptoreiden säätelyalue määräävät yhdessä plasman LDL-kolesterolipitoisuuden fysiologisen ylärajan, joka on 1,5 mmol/l. Sen ylittävät pitoisuudet ovat solujen LDL-reseptorisäätelyn kannalta suprafysiologisia eli liian suuria.

Edellä esitettyjen kokeellisten soluhavaintojen soveltumista koko elimistön kolesteroliaineenvaihduntaan voidaan arvioida perehtymällä eläinkunnassa esiintyviin LDL-kolesterolipitoisuuksiin. Useilla luonnossa elävillä nisäkkäillä plasman LDL-kolesterolipitoisuus on hieman alle 1 mmol/l eli suunnilleen sama kuin fibroblastitutkimusten perusteella fysiologiseksi arvioidut pitoisuudet (Mills ja Taylaur 1971) (kuva 3). Pitoisuus on sama ihmiselläkin syntymän aikaan, jolloin ympäristötekijät eivät ole vielä ehtineet vaikuttaa suoraan elimistöön (Brown ym. 1978, Goldstein ja Brown 1982). On tärkeää huomata, että näinkin pieni pitoisuus on riittävä ajankohtana, jolloin solujen kolesterolintarve on erittäin suuri kasvuun liittyvän solunjakautumisen ja solukalvojen rakentamisen vuoksi. Myös metsästäjä-keräilijä-kulttuureissa eläneillä aikuisilla ihmisillä plasman kolesterolipitoisuus on ollut erittäin pieni. O’Keefen ym. (2004) mukaan plasman kokonaiskolesterolipitoisuus on ollut arktisten alueiden inuiiteilla ja afrikkalaisilla pygmeillä noin 2,5–3,8 mmol/l ja vastaava LDL-kolesterolipitoisuus arviolta 1,2–1,9 mmol/l.

### Suprafysiologinen LDL-kolesterolipitoisuus valtimon seinämässä

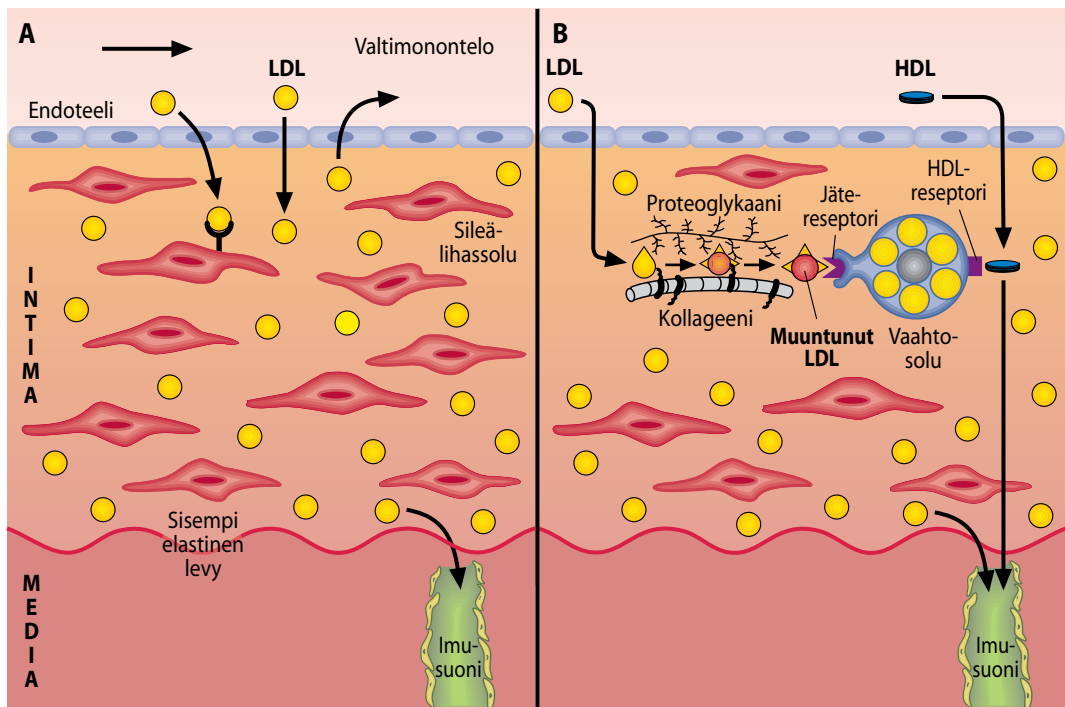
Suurten ja keskisuurten valtimoiden paksussa sisäkerroksessa eli intimassa LDL-hiukkasten aineenvaihdunta poikkeaa kuvassa 1 esitetystä, muita kudoksia koskevasta aineenvaihdunnasta. Tämä johtuu valtimon seinämän poikkeuk-



**KUVA 3.** Nisäkkäiden plasman LDL-kolesterolipitoisuuksia. Useimmilla tutkituista nisäkkäistä pitoisuus on LDL-reseptorin säätelyn tehokkaalla eli fysiologisella alueella. Jälkiteollisessa yhteiskunnassa elävien ihmisten keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuus on selvästi sitä suurempi. Myös eurooppalaisen nyky-suosituksen mukainen suuren vaaran potilaiden tavoitepitoisuuden yläraja 2,5 mmol/l on selvästi suurempi kuin fysiologisen pitoisuuden yläraja 1,5 mmol/l. Pitoisuuksien ylärajat on merkitty kuvaan katkoviivoin. Värien symbolit kuten kuvassa 2.

sellisesta rakenteesta ja aiheuttaa LDL-kolesterolipitoisuuden suurentumisen valtimon seinämässä kymmenkertaiseksi muihin kudoksiin verrattuna (kuva 4A).

Läpäistyään valtimononteloa peittävän endoteelin LDL-hiukkasten on kulkeuduttava intimanesteessä kohdesolujen eli sileälihassolujen pinnalle. Koska intimassa ei ole kapillaarisuonia, hiukkasten on kulkeuduttava usein jopa kymmenien solukerrosten välitse saavuttaakseen intiman syvimät solukerrokset. Inti-



**KUVA 4.** LDL-hiukkaset valtimon seinämässä. A) Valtimon seinämän sisäkerroksessa eli intimassa ei ole kapillaareja eikä imusuonia. Niinpä hiukkaset joutuvat kulkeutumaan nestevirran mukana intiman läpi mediakerroksessa oleviin imuteihin tai palaamaan vastavirtaan takaisin valtimonontelo. Hitaan poistuman seurauksena LDL-hiukkasten pitoisuus intimassa suurenee, kunnes pitoisuus on sama kuin plasmassa. Niinpä intimanesteen LDL-pitoisuus on kymmenkertainen muiden kudosten soluvälinesteseen verrattuna (vrt. kuva 1). B) Rasvajuoste, ateroskleroosin ensiaste. LDL-hiukkaset tarttuvat sileälihassolujen muodostamaan proteoglykaaneista ja kollageenista koostuvaan tukiverkkoon. Jumiutuneet LDL-hiukkaset muuntuvat esimerkiksi hapettumalla ja joutuvat intimaan tulleiden makrofagien syömäksi jätereseptorien välityksellä. Makrofagit poistavat lakkaamatta muuntuneita LDL-hiukkasia. Sen seurauksena kolesteroli täyttää makrofagit, joista tulee suurikokoisia vaahtosoluja. Intimaan virranneet HDL-hiukkaset tarttuvat vaahtosolujen HDL-reseptoreihin, poistavat kolesterolia soluista ja kuljettavat kolesterolin imusuonten kautta takaisin verenkiertoon.

massa ei ole myöskään imusuonia. Niinpä ylimääräisten LDL-hiukkasten on kulkeuduttava koko intiman läpi valtimon keskikerrokseen eli mediaan, jossa ovat lähimmät imusuonet. LDL-hiukkasten pääsy sinne on kuitenkin vaikeaa tai mahdotonta, koska intiman ja median erottaa toisistaan tiivis elastinen levy. Niinpä intimanesteessä olevien LDL-hiukkasten pitäisi palata takaisin verenkiertoon samaa tietä kuin tulivatkin. Paluu vastavirtaa takaisin verenkiertoon on kuitenkin hidasta, ja intimaan virtaa koko ajan uusia LDL-hiukkasia (kuva 4A). Intimanesteen LDL-hiukkaspitoisuus kasvaa vähitellen ja saavuttaa lopulta saman pitoisuuden kuin verenkierrassa, eli se on kymmenkertainen

verrattuna kapillaareja ja imusuonia sisältävien kudosten kudostenesteeseen (Smith 1990). Muihin kudoksiin verrattuna poikkeuksellisen suuren LDL-kolesterolipitoisuuden vuoksi valtimon seinämä on erityisen altis ateroskleroosin kehittymiselle. Tätä vaaraa lisää nykyihmisen keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuus 3–4,5 mmol/l, joka on moninkertainen fysiologiseen pitoisuuteen nähden.

Valtimon intimassa positiivisesti varautuneet LDL-hiukkaset tarttuvat sileälihassolujen muodostamaan solunulkoiseen negatiivisesti varautuneeseen tukiverkkoon (kuva 4B) (Kovanen 2000). Jumiutuneet LDL-hiukkaset muuntuvat ajan myötä joko hapettumalla tai entsymaatt-

tisesti, mikä on ateroskleroottisen kolesterolin kertymäprosessin patofysiologinen alkutapah-tuma (Steinberg ym. 1989, Öörni ym. 2000). LDL-hiukkasten muuntumista edistävät muun muassa tupakointi ja verenpainetautiin liittyvä lisääntynyt angiotensiiniaktiivisuus. Erityisen herkkiä muuntumaan ovat normaalia pieniko-koisemmat LDL-hiukkaset (small dense LDL), joita todetaan metabolisen oireyhtymän, tyypin 2 diabeteksen sekä suurentuneen triglyseridipi-toisuuden ja pienentyneen HDL-kolesterolipi-toisuuden yhteydessä (Taskinen 2005).

Hapettumalla muuntuneet LDL-hiukkaset houkuttelevat valtimon intimaan verestä monosyyttejä, jotka erilaistuvat intimassa makro-fageiksi ja alkavat kerätä sisäänsä hapettuneita LDL-hiukkasia jätereseptoriensa välityksellä (Steinberg ym. 1989). Jätereseptorit ottavat toi-sin kuin LDL-reseptorit solujen sisään muun-tuneita LDL-hiukkasia kontrolloimattomasti. Makrofagit kykenevät pilkkomaan hapettuneiden LDL-hiukkasten sisältämiä valkuaisaineita, hiilihydraatteja, fosfolipidejä ja triglyseride-jä mutta eivät niiden kolesterolia (Goldstein ja Brown 1982). Niinpä kolesterolin täytyy siirtyä makrofageista HDL-hiukkasiin. Tämä reitti on kuitenkin osittain tukossa, sillä hapettunut LDL estää kolesterolia poistumasta makrofageista HDL-hiukkasiin ja niiden mukana imusuonten kautta takaisin verenkiertoon (Jessup ja Krit-harides 2000). Lisäksi intiman proteolyttiset entsyymit hajottavat HDL-hiukkasia ja muun-tavat ne kyvyttömiksi ottamaan vastaan koleste-rolia makrofageista (Lee-Rueckert ja Kovanen 2006).

Koska hapettuneiden LDL-hiukkasten otto makrofageihin on jatkuvaa eivätkä HDL-hiuk-kaset kykene poistamaan tehokkaasti LDL-pe-räistä kolesterolia makrofageista, makrofagit täyttyvät kolesterolista. Tällaisia kolesterolia pullollaan olevia makrofageja kutsutaan vaahtosoluiksi. Hapettunut LDL estää myös koleste-rolia täynnä olevia makrofageja palaamasta ve-renkiertoon. Valtimon seinämän vaahtosoluiksi muuttuneet makrofagit jatkavat muuntuneiden LDL-hiukkasten syömistä kontrolloimattomasti kuolemaansa saakka. Kuolleiden vaahtosolujen

sisältämä kolesterolia jää valtimon seinämään muodostamaan ateroskleroottisen plakin nek-roottista rasvaydintä. Tämä on plakin kas-vun kriittisin ja vaarallisin vaihe, sillä silloin kliinisesti merkityksettömästä rasvajuosteesta muodostuu tulehdusreaktiota sisältävä atero-skleroottinen plakki, joka saattaa myöhemmin revetä ja aiheuttaa aterotromboottisia kompli-kaatioita (Kovanen 2000).

## **Hoito tehokkailla statiiniannoksilla**

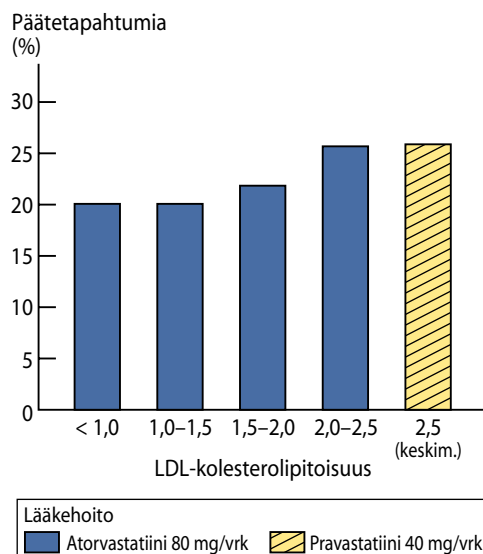
Epidemiologisten tutkimusten mukaan valtimo-taudin vaara on sitä pienempi, mitä pienempi on plasman LDL-kolesterolipitoisuus. Käytän-nön potilastyössä tämä tarkoittaa LDL-koleste-rolipitoisuuden pienentämistä mahdollisimman tehokkaasti, jotta hoidosta saataisiin paras hyö-ty. Moderni lääkehoito mahdollistaa tavoitteiden asettamisen jopa pitoisuuksiin, jotka ovat fysiologisella alueella. Viime vuosiin saakka ei kuitenkaan ole ollut tiedossa, kuinka vähäiseksi LDL-kolesterolin pitoisuus voidaan pienentää turvallisesti.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät eli statiinit vähentävät maksassa tapahtuvaa kolesterolisyntheseä siten, että ne estävät kolesterolin syn-teesiketjun eli mevalonaattiketjun alkupään toi-mintaa (Palomäki 2004, Kovanen ja Palomäki 2005). Kun maksasolujen kolesterolintuotanto vähenee, ne alkavat tuottaa pinnalleen LDL-re-septoreita saadakseen enemmän LDL-hiukkas-ten kolesterolia (Brown ym. 1981). Sen myötä veressä kiertävien LDL-hiukkasten määrä vähe-nee ja LDL-kolesterolin pitoisuus voi pienentyä jopa yli 50 %. Maksan LDL-reseptoreiden toi-minnan kiihdyttäminen on statiinivaikutuksen perusmekanismi (Kovanen ym. 1981). Resep-toristimulaation tehokkuus LDL-kolesterolipi-toisuuden pienentämisessä onkin tehnyt statii-neista hyperkolesterolemian hoidon tärkeim-män lääkeaineryhmän (Kovanen ja Palomäki 2005). Vaikka maksasolujen kolesterolisyntee-siä hidastetaan ja plasman LDL-kolesterolipitoi-suus pienenee, maksan oma kolesterolinsaanti on turvattu. Maksa saa suolesta imeytyynyttä kolesterolia, ja lisäksi maksasolut tehostavat

LDL-reseptoreitten ja HMG-CoA-reduktaasin tuotantoa (Singer ym. 1988). Myös maksan ulkopuolisten solujen kolesterolinsaanti on turvattu tehokkaan lääkehoidon aikana: kun plasman LDL-kolesterolipitoisuus ja sen myötä myös soluvälinesteen LDL-pitoisuus pienenevät fysiologiselle alueelle, solut alkavat tuottaa enemmän kolesterolia ja ottaa LDL-hiukkasia sisäänsä entistä tehokkaammin.

Käsityksemme statiinihoidon myönteisestä vaikutuksesta potilaiden ennusteeseen perustuu vuodesta 1994 alkaen julkaistujen lumekontrolloitujen tutkimusten tuloksiin (Kovanen ja Palomäki 2005). Aktiivihoidona niissä on käytetty yleensä lääkkeiden ekvivalentteja vuorokausiannoksia, kuten 10 mg atorvastatiinia, 20 mg simvastatiinia, 40 mg pravastatiinia tai lovastatiinia tai 80 mg fluvastatiinia. Parin viime vuoden aikana julkaistut, entistä tehokkaampia hoitoja koskevat tutkimukset sepelvaltimotautipotilailla ovat kuitenkin tuoneet merkittävää lisätietoa, joka on samalla asettanut lipidihoidon suositukset uuteen valoon. TNT-, IDEAL-, ja PROVE IT -tutkimuksissa verrattiin tehokasta, standardiannoksista statiinihoitoa (atorvastatiinia 10 mg, simvastatiinia 20–40 mg tai pravastatiinia 40 mg vuorokaudessa) atorvastatiinin maksimiannoksiseen (80 mg/vrk) käyttöön (Cannon ym. 2004, LaRosa ym. 2005, Pedersen ym. 2005). Asetelmasta riippumatta tulokset olivat yhdensuuntaiset: LDL-kolesterolin pitoisuuden pienentäminen välille 1,6–2,1 mmol/l paransi potilaiden ennustetta paremmin kuin vähempitehoinen hoito, jolla saavutettiin LDL-kolesterolin pitoisuus 2,5–2,7 mmol/l.

PROVE IT -alatutkimuksessa selvitettiin akuutin sepelvaltimotapahtuman yhteydessä aloitetulla hoidolla saavutetun LDL-kolesterolipitoisuuden yhteyttä potilaiden ennusteeseen (Wiviott ym. 2005). Statiinihoidon hyöty osoitautui parhaaksi, kun saavutettiin fysiologinen (alle 1,5 mmol/l) LDL-kolesterolipitoisuus (kuva 5). Eri muuttujien vakioinnin jälkeen ennuste näytti kohentuvan edelleen saavutettaessa LDL-kolesterolipitoisuus alle 1,0 mmol/l. Kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia ei ilmaantunut tehokkaamman hoidon aikana enempää



**KUVA 5.** Fysiologisen LDL-kolesterolipitoisuuden saavuttaminen parantaa sepelvaltimotautia sairastavien ennustetta. PROVE IT -tutkimuksessa atorvastatiinilla hoidettujen potilaiden ennuste akuutin sepelvaltimotapahtuman jälkeen saavutetun LDL-kolesterolipitoisuuden mukaan ryhmiteltyinä ja pravastatiinilla hoidettuihin verrattuna (Cannon ym. 2004, Wiviott ym. 2005). Ensisijaisia päätetapahtumia ilmaantui vähiten potilaille, joiden LDL-kolesterolipitoisuus oli fysiologisella alueella.

kuin vähemmän tehokkaan standardihoidon aikana, eikä fysiologisen LDL-kolesterolipitoisuuden saavuttamiseen liittynyt lisääntynyttä haittavaikutusten vaaraa verrattuna suurempiin LDL-kolesterolipitoisuuksiin. Löydöstä tukee Tsain ym. (2005) hiljattain julkaisema havainto akuutin sepelvaltimotapahtuman ennusteesta. He analysoivat tiedot 155 potilaasta, joiden LDL-kolesteroliarvo oli ilman statiinihoitoa enintään 2 mmol/l sairaalaan tullessa. Kuuden kuukauden seurannassa kuoleman, uusintainfarktin tai aivohalvauksen vaara oli ilman statiinilääkitystä hoidetuilla potilailla 29,0 % mutta statiinihoidon kera kotiutetuilla vain 9,5 %. Tämä suuri ero oli myös tilastollisesti erittäin merkitsevä ( $p = 0,005$ ).

Uusien suurten ennustetutkimusten tavoin myös REVERSAL-tutkimuksessa verrattiin tavanomaista statiinihoitoa (pravastatiinia 40 mg/vrk) atorvastatiinin maksimiannokseen

80 mg/vrk. Tutkimuksessa selvitettiin 502 potilaan sepelvaltimotaudin etenemistä valtimonsisäisen kaikututkimuksen avulla (Nissen ym. 2004). Tällöin pystyttiin kuvantamaan ateroskleroottisen prosessin etenemistä tarkemmin kuin angiografialla. Pravastatiinilla saavutettiin keskimäärin LDL-kolesterolipitoisuus 2,8 mmol/l ja atorvastatiinilla 2,0 mmol/l. Seuranta kesti yhteensä puolitoista vuotta, jona aikana valtimon seinämän sisäisten ateroomien koko lisääntyi pravastatiiniryhmässä 2,7 %, kun taas atorvastatiiniryhmässä se pysyi käytännöllisesti katsoen ennallaan. Ryhmien välinen ero oli merkitsevä ( $p = 0,02$ ).

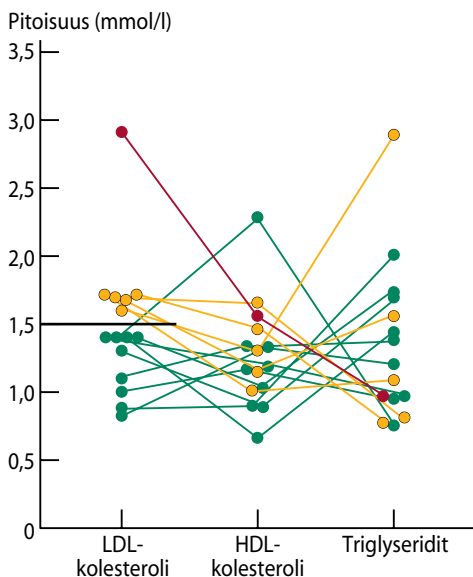
REVERSAL-tutkimuksen sekä rosuvastatiinilla tehdyn ORION-tutkimuksen tulosten perusteella valtimoiden ateroskleroosi jatkaa etenemistään statiinihoidon aikana, jos LDL-kolesterolipitoisuus ylittää 2 mmol/l (Nissen ym. 2004, Hatsukami ym. 2005). Jotta plakkien regressio saataisiin käynnistymään, LDL-kolesterolipitoisuus pitäisi saada pienemmäksi kuin 2 mmol/l. Jos sepelvaltimotautipotilaalla on useita aterooman kehitystä kiihdyttäviä tekijöitä, jollaisia ovat diabetes ja tupakointi, tai hänellä on akuutti sepelvaltimotapahtuma, LDL-kolesterolipitoisuutta täytynee vähentää vieläkin pienemmäksi kuin muilla potilailla, jotta regressio voisi käynnistyä ja valtimotaudin komplikaatiot saataisiin vähennettyä mahdollisimman tehokkaasti (Kovanen ja Pentikäinen 2005, Wiviott ym. 2005). Aivan tuoreen 349 sepelvaltimotautipotilaan aineistolla tehdyn ASTEROID-tutkimuksen tulokset vahvistavat nämä löydökset (Nissen ym. 2006). Annoksella 40 mg/vrk toteutetun kaksi vuotta kestäneen rosuvastatiinihoidon myötä saavutettiin keskimäärin LDL-kolesterolipitoisuus 1,6 mmol/l ja kiistaton, valtimonsisäinen kaikututkimuksin osoitettu valtimotaudin regressio ( $p < 0,001$ ). Aiemmin yksilötasolla havaittu valtimotaudin regressio on nyt siis todettu systemaattisena löydöksenä.

## Kokemuksia suuren vaaran potilaiden lipidihoidosta

Toissa syksynä julkaistun dyslipidemioiden hoitosuosituksen mukaan (Dyslipidemiat: Käypä hoito -suositus, 2004) suuren vaaran potilaita ovat oireiseen valtimotautiin sairastuneet, kuten sepelvaltimotautipotilaat ja aivojen tai alaraajojen valtimoverenkierron häiriöistä kärsivät. Suuren vaaran potilaita ovat myös ne toistaiseksi oireettomina pysyneet, piilevää valtimotautia sairastavat, joiden kuoleman tai valtimotapahtuman vaara on suunnilleen sama kuin jo diagnosoitua valtimotautia sairastavilla (Dyslipidemiat: Käypä hoito -suositus, 2004). Tällaisia suuren vaaran potilaita ovat mm. tyypin 2 diabeetikot ja proteinurian asteelle edennyttä tyypin 1 diabetesta sairastavat ja henkilöt, joilla on perinnöllinen rasva-aineenvaihdunnan sairaus, kuten perinnöllinen hyperkolesterolemia tai perinnöllinen kombinoitunut hyperlipidemia. Valtimotaudin kliinisten ilmentymien kannalta tarkasteltuna näiden oireettomien potilaiden hoidossa kyse on primaaripreventiosta, ja heidän hoitotarpeensa määritetään epidemiologisen vaara-arvion mukaan eli käytännössä joko vaarataulukoiden ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)) tai vaara-

### YDINASIA T

- **Solututkimusten mukaan LDL-kolesterolin luonnomukainen eli fysiologinen pitoisuus plasmassa on alle 1,5 mmol/l.**
- **Eläimillä ja luonnonkansoilla LDL-kolesterolin pitoisuus on yleensä fysiologisella tasolla.**
- **Saavutettaessa LDL-kolesterolin fysiologinen pitoisuus tai päästäessä lähelle sitä sepelvaltimotaudin regressio tulee mahdolliseksi ja potilaiden ennuste kohenee.**
- **Suurella valtimotautitapahtuman vaarassa olevia hoidettaessa tulee pyrkiä käynnistämään valtimotaudin regressio eikä vain tyytyä hidastamaan taudin etenemistä.**



**KUVA 6.** Fysiologinen LDL-kolesterolipitoisuus voidaan saavuttaa tehokkaalla lääkityksellä. Seerumin lipidipitoisuudet 15 peräkkäisellä suuren vaaran avohoitopotilaalla tehokkaan kolesterolilääkityksen vakiinnuttua. Suurin osa potilaista saavutti fysiologisen LDL-kolesterolipitoisuuden, jonka yläraja 1,5 mmol/l on merkitty poikkiviivalla. Värien symbolit kuten kuvassa 2.

laskurien ([www.chd-taskforce.com](http://www.chd-taskforce.com)) antamien osviittojen avulla. Pohjois-Euroopan SCORE-taulukoiden laatimisessa Euroopan kardiologinen seura on hyödyntänyt mittavien suomalaisten seurantatutkimusten tietopohjaa.

Halusimme arvioida, onko LDL-kolesterolin fysiologisen pitoisuuden saavuttaminen suuren vaaran potilailla käytännön työssä mahdollista. Sen vuoksi kokosimme retrospektiivisesti tiedot 15 peräkkäisestä primaari- tai sekundaaripreventiopotilaasta, jotka olivat tulleet kirjoittajan (AP) vastaanotolle Linnan Klinikkaan tai Kanta-Hämeen keskussairaalaan ja joiden lipidihoido oli saatu stabiiliin vaiheeseen. Potilaista seitsemän oli miehiä ja kahdeksan naisia, ja heidän ikänsä oli keskimäärin 70 vuotta (54–82 v). Tehokkaan statiinihoidon aikana seerumin lipidipitoisuudet olivat keskimäärin (suluissa vaihteluväli) seuraavat: kokonaiskolesteroli 3,3 (2,4–4,7) mmol/l, LDL-kolesteroli 1,5 (0,8–2,9) mmol/l, HDL-kolesteroli 1,3 (0,7–2,3) mmol/l

ja triglyseridit 1,3 (0,8–2,9) mmol/l. Useimpien suuren vaaran potilaiden hoidossa on mahdollista saavuttaa fysiologisen LDL-kolesterolipitoisuus (alle 1,5 mmol/l) tai ainakin päästä hyvin lähelle sitä (kuva 6). He tarvitsevat yleensä elämäntapojen tarkistamisen lisäksi lääkkeitä. Se toteutetaan joko tehokkaimpiin statineihin eli atorvastatiiniin tai rosuvastatiiniin perustavana annossuositusten mukaisena monoterapiana tai kolesterolin imeytymistä estävän lääkkeen etsetimibin ja statiinin yhdistelmällä.

## Lopuksi

Koska valtimotaudin kehittyminen on monietiologinen tapahtumaketju, pelkän LDL-kolesterolipitoisuuden hoitaminen ei riitä. Voitto ensimmäisestä, sotien jälkeen ilmaantuneesta sepelvaltimotautiepidemiasta on perustunut pääasiassa LDL-kolesterolipitoisuuden pienemiseen ja tupakoinnin vähenemiseen (Kuulasmaa ym. 2000). Vähäiseen liikuntaan nähden ravinnon liiallisen energiamäärän seurauksena suhteellinen paino on kuitenkin lisääntymässä kaikkialla maailmassa (Tunstall-Pedoe ja Tolonen 2003). Tällöin metabolinen oireyhtymä ja tyypin 2 diabetes tulevat yhä yleisemmiksi. Väestömme lipidiprofiili onkin nykyisin erilainen kuin muutama vuosikymmen sitten (Kuulasmaa ym. 2000). Pelkän hyperkolesterolemian eli LDL-kolesterolin suuren pitoisuuden valtakausi näyttää väistyvän ja tilalle tulee hypertriglyseridemian, pienen HDL-kolesterolipitoisuuden ja niihin liittyvän LDL-hiukkasten laadullisen heikkenemisen muodostama »kuoleman kolmio» (Manninen ym. 1992, Taskinen 2005). Olemme todennäköisesti järjestyksessä toisen valtimotautiepidemian kynnyksellä. On mahdollista, että tässäkin epidemiassa hoidon tärkein tavoite valtimotautien estämiseksi tulee olemaan LDL-kolesterolipitoisuuden tehokas pienentäminen. Jos metabolista oireyhtymää sairastavien LDL-kolesterolipitoisuus pienennetään evoluution määräämälle fysiologiselle tasolle, on oletettavaa, ettei valtimotautia kehity.

Teollistuneissa maissa Brownin ja Goldstei-

nin teesin mukainen fysiologinen LDL-kolesterolipitoisuus on useimmiten mahdollista saavuttaa vain elämäntapojen kohentumiseen liittyvän tehokkaan lääkehoidon avulla. Tuoreiden tutkimusten mukaan LDL-kolesterolipitoisuuden tehokas pienentäminen parantaa suuren vaaran potilaiden ennustetta (Kovanen ja Pentikäinen 2005). Kliinisten tutkimusten antaman näytön perusteella heidän osaltaan tavoitteena on vä-

hentää kiertävän LDL-kolesterolin pitoisuus alle arvon 2 mmol/l. Todennäköisesti fysiologisen eli luonnonmukaisen pitoisuuden (alle 1,5 mmol/l) saavuttaminen toisi heille vielä lisähyötyä ilman kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia (McKenney 2005). Meidän tuleekin pyrkiä käynnistämään valtimotaudin regressio sen sijaan, että tyytyisimme vain hidastamaan taudin etenemistä.

## Kirjallisuutta

- Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34–47.
- Brown MS, Kovanen PT, Goldstein JL. Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors. *Science* 1981;212:628–35.
- Brown MS, Kovanen PT, Goldstein JL, ym. Prenatal diagnosis of homozygous familial hypercholesterolemia: expression of a genetic disease in utero. *Lancet* 1978;i:526–9.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM, for the Pravastatin or Atrovastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.
- Dyslipidemiati [online]. Käypä hoito -suositus. Suomen Sisätautieläkäriin Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2004 [päivitetty 2.8.2004]. Saatavissa: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
- Goldstein JL, Brown MS. The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 1977;46:897–930.
- Goldstein JL, Brown MS. Insights into the pathogenesis of atherosclerosis derived from studies of familial hypercholesterolemia. Kirjassa: Carlson LA, Pernow B, toim. Metabolic risk factors in ischemic cardiovascular disease. New York: Raven Press, 1982, s. 17–34.
- Hatsukami T, Zhao XQ, Kraiss LW, ym. Assessment of rosuvastatin treatment on carotid atherosclerosis in moderately hypercholesterolemic subjects using high-resolution magnetic resonance imaging. *European Society of Cardiology Annual Meeting, Tukholma, Ruotsi 3.–7.9.2005. Abstract n:o 3700* (<http://cic.esccard.org/AbstractDetails.aspx?id=25168>).
- Jessup W, Kritharides L. Metabolism of oxidized LDL by macrophages. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:473–81.
- Kovanen P. Ateroskleroosin patologia ja molekulaariset syntyvät. Kirjassa: Heikkilä J, Huikuri H, Luomanmäki K, Nieminen MS, Peuhkurinen K, toim. Kardiologia. Jyväskylä: Suomen Kardiologinen Seura, 2000, s. 351–76.
- Kovanen PT, Bilheimer DW, Goldstein JL, Jaramillo JJ, Brown MS. Regulatory role for hepatic low density lipoprotein receptors in vivo in the dog. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981;78:1194–8.
- Kovanen PT, Palomäki A. Kolesterolitutkimuksen voittokulku – 20 vuotta Nobelin palkinnosta. *Suom Lääkäril* 2005;60:5117–22.
- Kovanen PT, Pentikäinen MO. Tehokas statiinihoito heti sepelvaltimotautikohtauksen jälkeen. *Duodecim* 2005;121:1029–32.
- Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, ym. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355:675–87.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchard J-C, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJP, Shepherd J, Wenger NK, for the 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.
- Lee-Rueckert M, Kovanen PT. Mast cell proteases: physiological tools to study functional significance of high density lipoproteins in the initiation of reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 2006 (painossa, julkaistu elektronisesti).
- Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, ym. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37–45.
- McKenney JM. Pharmacologic options for aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering: benefits versus risks. *Am J Cardiol* 2005;96:60E–66E.
- Mills GL, Taylour CE. The distribution and composition of serum lipoproteins in eighteen animals. *Comp Biochem Physiol* 1971;40B:489–501.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN, for the REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071–80.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295:1556–65.
- O’Keefe JH, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl. Lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2142–6.
- Palomäki A. Statiinien oheisvaikutukset. *Duodecim* 2004;120:411–8.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Lytken Larsen M, Bendixsen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J, for the 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.
- Singer II, Scott S, Kazazis DM, Huff JW. Lovastatin, an inhibitor of cholesterol synthesis, induces hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase directly on membranes of expanded smooth endoplasmic reticulum in rat hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:5264–68.
- Smith EB. Transport, interactions and retention of plasma proteins in the intima: the barrier function of the internal elastic lamina. *Eur Heart J* 1990;11:E72–81.
- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915–24.
- Taskinen MR. Type 2 diabetes as a lipid disorder. *Curr Mol Med* 2005;5:297–308.
- Tsai TT, Nallamothu BK, Mukherjee D, ym. Effect of statin use in patients with acute coronary syndromes and a serum low-density lipoprotein <or=80 mg/dl. *Am J Cardiol* 2005;96:1491–3.

Tunstall-Pedoe H, Tolonen H. MONICA Graphics. Kirjassa: Tunstall-Pedoe H, toim. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Geneva: World Health Organization, 2003, s. 206–9.

Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Kausik KR, Pfeffer MA, Braunwald E, for the PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very

low low-density lipoprotein with intensive statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1411–6.

Öörni K, Pentikäinen MO, Ala-Korpela M, Kovanen PT. Aggregation, fusion, and vesicle formation of modified low density lipoprotein particles: molecular mechanisms and effects on matrix interactions. *J Lipid Res* 2000;41:1703–14.

**ARI PALOMÄKI, LT, erikoislääkäri, ylilääkäri**  
Kanta-Hämeen keskussairaala, päivystysklinikka  
13530 Hämeenlinna  
ja Hämeenlinnan Lääkäriasema Oy Linnan Klinikka  
Raatihuoneenkatu 10  
13100 Hämeenlinna

**PETRI T. KOVANEN, professori, johtaja**  
Wihurin Tutkimuslaitos  
Kallioliinantie 4  
00140 Helsinki