

Sanni Söderlund

Valtimotaudin estämiseksi mahdollisimman pieni LDL-kolesteroli-pitoisuus mahdollisimman pitkään

Ateroskleroottisten valtimotautien esiintyvyyden pieneneminen on pysähtynyt, ja sydän- ja verisuonitautikuolleisuus on jopa lisääntynyt viime vuosikymmenen aikana (1). Lisäksi ateroskleroosi aiheuttaa moninaista sairastavuutta – ei pelkästään sydän- ja aivoinfarkteja sekä perifeeristä valtimotautia. Se altistaa potilaan myös muistisairaudelle, munuaisten vajaatoiminnalle ja gerastentialle eli vaikuttaa näiltäkin osin potilaiden elämänlaatuun ja yhteiskunnalle koituviin kustannuksiin (2,3).

Ateroskleroosin kehittymisen edellytys on lipidien kertyminen intimaan. Aterogeenisten apolipoproteiini B (apoB) -hiukkasten määrää kuvastavalla plasman LDL-kolesterolipitoisuudella on osoitettu olevan suora yhteys ateroskleroottisten valtimotautien ilmaantuvuuteen. Yhteys on osoitettu niin satunnaistetuissa kontrolloiduissa lääketutkimuksissa, etenevissä epidemiologisissa tutkimuksissa kuin geenimuutosten vaikutusta tutkimisissa mendelistisissä satunnaistamistutkimuksissakin (4). Myös apoB-lipoproteiinin pitoisuuden mittaaminen on mahdollista, mutta tutkimus ei ole vakiintunut rutiinikäytäntöön Suomessa.

Mitä varhaisemmassa vaiheessa plakkien kehittyminen pystytään pysäyttämään, sitä vähemmän ateroskleroosin komplikaatioita kehittyy. Mikäli LDL-kolesterolipitoisuus pysyy syntymästä lähtien koko elämän ajan pienenä (alle 2 mmol/l) eikä muita valtimotautien riskitekijöitä ole, ateroskleroosin kehittyminen on hyvin epätodennäköistä (2). Ihmiselle luon-

nollinen LDL-kolesterolipitoisuus on noin 1,3–1,8 mmol/l, ja vasta näiden fysiologisten LDL-kolesterolipitoisuuksien yhteydessä on voitu osoittaa ateroskleroosin etenemisen pysähtyminen (5).

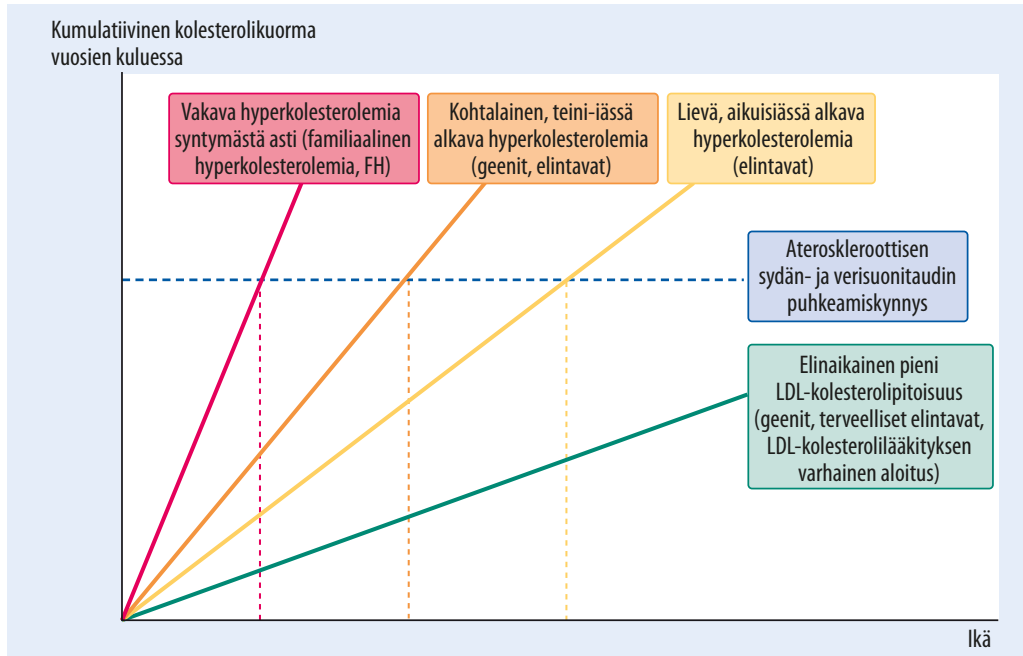
Hoida potilaasi LDL-kolesterolipitoisuutta hänen valtimotautiriskinsä mukaisesti ja käytä tarvittaessa yhdistelmälääkitystä

Mitä pienempi LDL-kolesterolipitoisuus on, sitä pienempi on ateroskleroosin komplikaatioiden riski (6–8). Kun LDL-kolesterolipitoisuus pienenee 1 mmol/l, valtimotautitapahtumien riski pienenee 22 % (9).

Olenneisinta lienee pitoisuuden absoluuttinen pieneneminen, ei suhteellinen (6,8). Myös henkilöiden, joiden LDL-kolesterolipitoisuus on jo lähtötilanteessa pieni (alle 1,8–2,6 mmol/l), riski pienenee (6,10,11).

Huoli hyvin pienen LDL-kolesterolipitoisuuden mahdollisista haitoista ei ole saanut tukea tutkimuksista: edes pitoisuuden alle 0,5 mmol/l ei ole havaittu lisäävän haittatahtumia kuten muistisairauksia, hemorragisia aivohalvauksia tai syöpiä (10,11). Neurokognitiivisten toimintojen heikkenemistä ei ole havaittu edes silloin, kun pitoisuus on ollut alle 0,26 mmol/l tutkimusten seuranta-ajan puitteissa (12).

Mitä nuoremmasta iästä lähtien LDL-kolesterolipitoisuus saadaan pysymään pienenä, sitä pienempi ateroskleroosin kehittymisen riski on. Mikäli geneettisistä syistä (esimerkiksi PCSK9-geenin loss-of-function-muutos) LDL-kolesterolipitoisuus on syntymästä lähtien 1 mmol/l pienempi kuin verrokki-vaestössä, sydän- ja verisuonitapahtumien määrä vähenee 88 % (13). Aikuisiässä viiden vuoden statiinihoito, jolla



KUVA. Elinikäinen kolesteroliikuorma: mitä varhaisemmasta iästä lähtien LDL-kolesteroliipitoisuus on suurentunut, sitä nuorempaan ateroskleroosin komplikaatioita kehittyi.

saadaan aikaiseksi sama (1 mmol/l) pitoisuuden pieneneminen, vähentää päätapahtumia 23 % (14). Puhutaankin niin sanotusta elinikäisestä kolesteroliikuormasta (**KUVA**): mitä nuoremmasta iästä lähtien LDL-kolesteroliipitoisuus on suurentunut, sitä aiemmin ateroskleroottinen valtimotauti kehittyi.

Tunnetusti muutkin tekijät, kuten tulehdus, lihavuus ja etenkin vyötärölihavuus, johon liittyvät rasvamaksa ja suurentunut runsastriglyseridisten lipoproteiinien pitoisuus, verenpaine, tupakointi, diabetes sekä autoimmuunisairaudet muokkaavat ateroskleroosin syntyä LDL-kolesteroliipitoisuuden lisäksi. Potilaan valtimotautien kokonaisriski määrittääkin tavoiteltavan LDL-kolesteroliipitoisuuden (15). Mitä enemmän riskitekijöitä on, sitä aggressiivisemmin pitoisuutta kannattaa pienentää. Varhain aloitettu tehokkaasti pitoisuutta pienentävä annos on suositeltavin, ja suuren riskin potilaalle lääkärin kannattaakin tavallisesti aloittaa suuriannoksinen statiini tai yhdistelmähoito. Liian pienen aloitusannoksen säätäminen riittävän suureksi onnistuu harvoin. Aloittamalla heti statiini-etsetimibiyhdistel-

mähoito saavutetaan suurempi LDL-kolesteroliipitoisuuden pieneneminen kuin siirryttäessä statiiniyksiläähoidosta yhdistelmähoitoon vasta myöhemmin (16).

Tavoitellun LDL-kolesteroliipitoisuuden saavuttaminen toteutuu kuitenkin laajalti Euroopassakin vaivallisesti: 18 maata käsittävän DA VINCI -rekisteritutkimuksen mukaan vain 54 % potilaista saavutti riskikategoriansa mukaisen LDL-pitoisuuden (17). Mitä suurempi riski oli, sitä pienempi osa potilaista oli päässyt tavoitearvoon. Pienimpien LDL-kolesteroliipitoitearvojen saavuttaminen vaatii usein yhdistelmähoitoa suuriantoksinella statiinilla ja etsetimibillä, ja osa potilaista tarvitsee myös PCSK9:n estolääkitystä, jonka korvattavuuskriteerit kattavat tosin vain osan potilaista.

Viesti käytännön lääkärille tiivistettynä kuuluu: hoida potilaasi LDL-kolesteroliipitoisuutta hänen valtimotautiriskinsä mukaisesti ja käytä tarvittaessa yhdistelmähoitoa. Valtimotautien estämiseksi pitoisuuden kannattaa olla mahdollisimman pieni mahdollisimman pitkään (14). ■

KIRJALLISUUTTA

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, ym. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2982–3021.
2. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature* 2021;592:524–33.
3. Wang Q, Wang Y, Lehto K, ym. Genetically-predicted life-long lowering of low-density lipoprotein cholesterol is associated with decreased frailty: a Mendelian randomization study in UK biobank. *Ebio-Medicine* 2019;45:487–94.
4. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, ym. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:496–517.
5. O’Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, ym. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2142–6.
6. Fulcher J, O’Connell R, Voysey M, ym. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–405.
7. Olsson AG, Angelin B, Assmann G, ym. Can LDL cholesterol be too low? Possible risks of extremely low levels. *J Intern Med* 2017;281:534–53.
8. Ference BA, Yoo W, Alesh I, ym. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2631–9.
9. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, ym. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581–90.
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, ym. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–22.
11. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, ym. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097–107.
12. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, ym. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264–72.
13. Gencer B, Mach F, Guo J, ym. Cognition after lowering LDL-cholesterol with evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2283–93.
14. Brown MS, Goldstein JL. Biomedicine. Lowering LDL—not only how low, but how long? *Science* 2006;311:1721–3.
15. Dyslipidemat. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Sisätautilääkärien Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2022 [viitattu 1.12.2022]. Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
16. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;290:140–205.
17. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, ym. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1279–89.



SANNI SÖDERLUND, LT, dosentti, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri
HUS, Vatsakeskus, endokrinologian klinikka

SIDONNAISUUDET

Sanni Söderlund: Luottamustoimet (Tyypin 2 diabeteksen Käypä hoito -päivitystyöryhmän jäsen; Suomen ateroskleroosiyhdistys ry:n hallituksen jäsen; European Atherosclerosis Society (EAS) kongressisitoimikunnan jäsen ja varapuheenjohtaja sekä EAS-kongressin tieteellisen ohjelmatoimikunnan jäsen; Diabetesliiton Diabeteksen hoidon kehittäminen -asiantuntijaryhmä), hankkeet (Diabetesliiton Diabeteksen hoidon kehittäminen -asiantuntijaryhmä; Tyypin 2 diabeteksen Käypä hoito -päivitystyöryhmän jäsen), muut sidonnaisuudet (Amgen, osallistuminen kliiniseen lääketutkimukseen; Novo Nordisk, osallistuminen kliiniseen lääketutkimukseen; Terveystalo, osakeomistus)