

Uudet preventiolääkkeet

MARKUS JUONALA

Valtimokovettumataudin ehkäisyssä on ensisijais- ta sen tärkeimpien riskitekijöiden (diabetes, dysli- pidemia, kohonnut verenpaine ja tupakointi) mah- dollisimman tehokas hoito ja ehkäisy yhdistäen elämäntapa- ja lääkeinterventioita. Vaikka kaikkiin riskitekijöihin on olemassa tehokkaita hoitoja, suu- rrella osalla potilaistamme ne eivät silti ole tavoite- tasolla. Tässä katsauksessa keskitytään mahdolli- siin uusiin preventiolääkkeisiin. Verenpainetautiin on kehitteillä useita eri vaikutusmekanismeilla toi- mivia lääkehoitoja ja myös toimenpiteellisiä inter- ventioita. Dyslipidemian hoito perustuu jatkos- akin pääosin statiinilääkitykseen, uudemmista lääkeryhmistä mielenkiintoisin on LDL-reseptori- toimintaan vaikuttavat PCSK9:n estäjät. Viime- aikaisten tutkimusten perusteella ne ovat erittäin tehokkaita statiinihoidon rinnallakin. Diabeteksen hoitoon on viime vuosina tullut useita uusia lääke- aineryhmiä (gliptiinit, GLP-1-agonistit ja SGLT-2:n estäjät), joiden suhteen etenkin kahdesta jälkim- mäisestä odotetaan lisätietoa niiden vaikutuksista valtimotautitapahtumien ilmenemiseen.

Valtimokovettumataudin vakavimmat seuraukset, sepelval- timotauti, aivohalvaus ja alaraajojen verenkiertohäiriöt, il- menevät tavallisimmin keski-ikäisillä ja vanhoilla ihmisillä. Näiden tautien taustalla oleva ateroskleroosi alkaa kuiten- kin jo lapsuudessa, mistä ovat olleet ensimmäisinä esi- merkkeinä Korean ja Vietnamin sodissa kaatuneilla nuoril- la todetut valtimomuutokset (1, 2). Valtimotaudin synnyn on todettu olevan monitekijäinen (3). Siihen sairastumi- sen riskiä lisäävät niin geneettiset kuin useat ympäristöte- kijät, kuten korkea kolesteroli, korkea verenpaine, diabe- tes, tupakointi ja liikalihavuus. Ensisijaista olisikin koko tautiprosessin ehkäiseminen ja hidastaminen, ei vain seu- rauksien hoitaminen. Pohjois-Karjala projektin (4) innoit- tamana tässä onkin Suomessa onnistuttu melko hyvin, sillä 1970-luvun alun jälkeen työikäisessä väestössämme valti- mokovettumataudin ilmeneminen on vähentynyt radikaal- listi (5). Vaikka hoitomuodot ovat kehittyneet suuresti tänä aikana, pääosa suotuisasta muutoksesta johtuu ehkäisevis- tä, riskitekijöihin vaikuttaneista toimista (5). Tautikuorma ei kuitenkaan ole vähentynyt, vaan se on siirtynyt vanhem- piin ikäluokkiin. Tämän vuoksi ehkäiseviä toimenpiteitä tarvitaan edelleen. Lisätarvetta niille ovat luomassa myös lisääntyvän lihavuuden ja sen liitännäissairauksien aiheut- tamat ongelmat.

Tässä katsauksessa keskitytään uusiin preventiolääk- keisiin, mutta on syytä muistaa, että kansanterveydellises- ti tärkein ja ensisijainen ehkäisevän lääketieteen vaikutus- keino on pyrkimys optimaalisiin elintapoihin, päätekijöinä monipuolinen ja terveellinen ravinto, riittävä liikunta ja tu- pakoihottomuus. Preventiolääkkeistä käsitellään tärkeim- piin valtimotaudin riskitekijöihin, kohonneeseen veren- paineeseen, dyslipidemiaan, diabetekseen ja tupakointiin, vaikuttavia valmisteita.

Kohonnut verenpaine

Kohonneen verenpaineen on jo pitkään tiedetty olevan merkittävä valtimokovettumataudin riskitekijä. On arvi- oitu, että verenpaineen kohotessa 20/10 mmHg valtimo- tautikuoleman riski kaksinkertaistuu (6). Tärkeimmät ko- honneen verenpaineen hoitoon tällä hetkellä käytettävät lääkeaineryhmät ovat ACE:n estäjät, ATR-salpaajat, beeta- salpaajat, diureetit ja kalsiumkanavan salpaajat. Mikäli yh-



TAULUKKO 1.

Lääke	Vaikutusmekanismi	Tutkimusvaihe
BAY 94–8862 (finerenone)	Mineralokortikoidireseptorin antagonisti	Faasi IIb
LCI699	Aldosteronisyntaasin estäjä	Faasi II
C21	Angiotensiini II -reseptorin agonisti	Prekliininen
XNT	ACE2:n aktivaattori	Prekliininen
DIZE	ACE2:n aktivaattori	Prekliininen
rhACE2	ACE2:n aktivaattori	Faasi I
HP-β-CD/Ang1-7	Angiotensiini1-7 -analogi	Prekliininen
AVE0991	Mas-agonisti (ei-peptidi)	Prekliininen
CGEN-856S	Mas-agonisti (peptidi)	Prekliininen
Alamandine/HPβCD	Mas-riippuvainen reseptoriagonisti	Prekliininen
PC18	Aminopeptidaasi N:n estäjä	Prekliininen
RB150 (QGC001)	Aminopeptidaasi A:n estäjä	Faasi I
LCZ696	Kaksoisvaikutteinen angiotensiinireseptori-nepriylisiiniestäjä	Faasi III
SLV-306 (daglutril)	Kaksoisvaikutteinen endoteliinireseptori-nepriylisiiniestäjä	Faasi II
PL-3994	Natriureettisen eteiseptidin agonisti	Faasi II
C-ANP4-23	NPR-C-selektiivinen natriureettisen eteiseptidin analogi	Prekliininen
Vasomera (PB1046)	Vasoaktiivisen suolistoreseptori 2:n agonisti	Faasi II
AZD1722 (tenapanor)	Suoliston Na ⁺ /H ⁺ -vaihtaja 3:n estäjä	Faasi I
Etamicastat	Dopamiinin β-hydroksylaasin estäjä	Faasi I
Rokotteet		
CYT006-AngQβ	Angiotensiini II	Faasi II
AngII-KLH	Angiotensiini II	Prekliininen
pHAV-4AngII _s	Angiotensiini II	Prekliininen
ATRQβ-001	Angiotensiini II:n tyypin 1 reseptori	Prekliininen
ATR12181	Angiotensiini II:n tyypin 1 reseptori	Prekliininen

Taulukko 1. Tutkimusvaiheessa olevat verenpainelääkkeet.

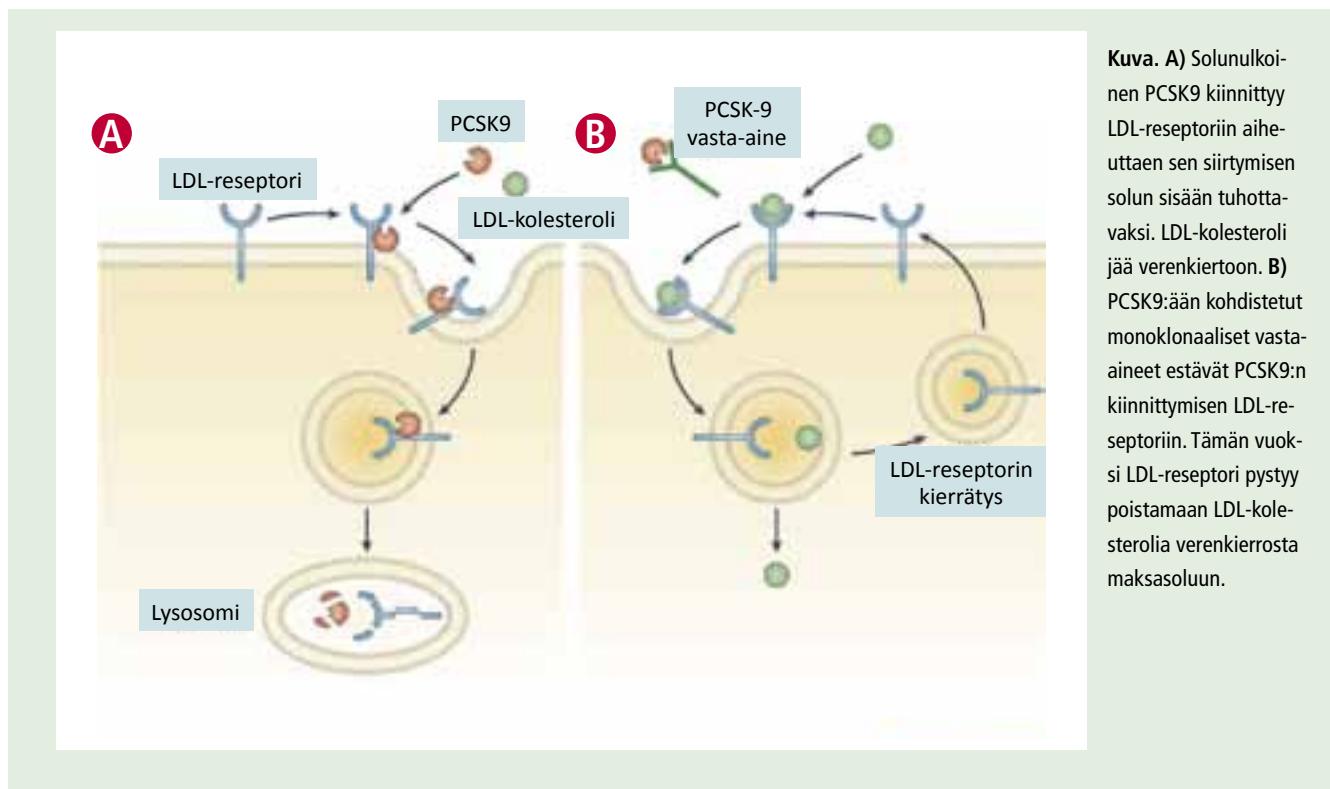
dellä lääkkeellä ei saada riittävää hoitovastetta, paras tehon ja haittavaikutusten suhde saadaan käyttämällä samanaikaisesti usean eri lääkeaineryhmän valmistetta maksimitasoa pienemmillä annoksilla. Vaikka on useita tehokkaita lääkkeitä ja niiden yhdistelmiä, maassamme vain alle puolet verenpainepotilaista pääsee hoitotavoitteisiin (7). Näin ollen uusille lääkevalmisteille ja hoitomuodoille olisi tarvetta.

Kuten oheisesta taulukosta 1 voi todeta, monia verenpainelääkevalmisteita on tällä hetkellä potilastutkimusvaiheessa (8). Useimmat niistä vaikuttavat reniini-angiotensiini-aldosteroni- järjestelmän kautta. Muita mekanismeja ovat erilaiset vasoaktiivisiin peptideihin (esim. natriureettiset peptidit) vaikuttavat valmisteet, dopaminergiseen välittäjäjärjestelmään liittyvät lääkeaineet sekä suoliston suola-aineenvaihduntaa muokkaavat molekyylit. Hoitotoi-

menpiteistä viime vuosina on suurimpia odotuksia herättänyt munuaisten sympaattinen denervaatio, jonka on satunnaistamattomissa tutkimuksissa todettu laskevan systolista verenpainetta 15–30 mmHg (8). Viime vuonna julkaistun vertailututkimuksen mukaan toimenpide ei kuitenkaan ollut merkittävästi parempi kuin ns. lumetoimenpide (9). Kaikista näistä hoitomuodoista tarvitaan vielä lisää tutkimustietoa ennen niiden laajamittaista potilaskäyttöä.

Dyslipidemia

Dyslipidemian on jo pitkään tiedetty olevan merkittävä valtimokovettumataudin syytekijä. 1980-luvun jälkeen statiinit ovat mullistaneet dyslipidemian hoidon ja valtimokovettumataudin prevention (10). Ne vaikuttavat mer-



Kuva. A) Solunulkoisen PCSK9 kiinnittyä LDL-reseptoriin aiheuttaen sen siirtymisen solun sisään tuhottavaksi. LDL-kolesteroli jää verenkiertoon. **B)** PCSK9:ään kohdistetut monoklonaaliset vastaaineet estävät PCSK9:n kiinnittymisen LDL-reseptoriin. Tämän vuoksi LDL-reseptori pystyy poistamaan LDL-kolesterolia verenkierrosta maksasoluun.

kittävästi elimistön omaan kolesterolituotantoon. Statiinit lisäävät myös maksan LDL-reseptorien aktiivisuutta, mikä tehostaa erityisesti kolesterolin takaisinottojärjestelmää. Statiinit laskevat tehokkaasti LDL-kolesterolia ja vähentävät valtimotautitapahtumia. Ne ovat melko hyvin siedettyjä, suurimpina ongelmina lihaskivut (ml. suonenvedot) ja lisääntynyt diabetesalttius (11). Osa potilaista ei kuitenkaan saavuta hoitotavoitteita tai pysty käyttämään statiineja, joten muitakin hoitovaihtoehtoja tarvitaan.

Jo markkinoilla olevista lääkkeistä lisätietoa on viime aikoina saatu suolistossa kolesterolin imeytymistä estävistä etsetimibistä. Aiempien tutkimusten perusteella sen tiedetään laskevan LDL-kolesterolipitoisuuksia tehokkaasti (12). IMPROVE-IT-tutkimuksen mukaan (13) etsetimibin lisääminen simvastatiinin oheen sepelvaltimotautia jo sairastavilla potilailla vähentää seitsemän vuoden seurannassa tilastollisesti merkittävästi, absoluuttisesti laskien 2 %:n verran (34,7 % vs. 32,7 %) uusia valtimotautitapahtumia (suhteellinen riski (95 %:n luottamusväli) 0,94 (0,89–0,99)). Vaikka kahden prosenttiyksikön absoluuttisen riskin väheneminen seitsemän vuoden seurannassa ei ole kliinisesti kovin suuri, tämän tuloksen voidaan olettaa lisäävän lääkkeen käyttöä etenkin niillä potilailla, jotka eivät sivuvaikutusten vuoksi pysty käyttämään statiineja tai pääse hoitotavoitteisiin pelkällä statiinihoidolla.

Euroopan markkinoilla on saatavilla myös lomitapidi-valmiste, joka vaikuttaa mikrosomaalista triglyseridien kuljettajaproteiinia estämällä. Lääke on kohdistettu ja sitä on tutkittu pääosin homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastaville. Koska lääkkeen vaikutusmekanismi ei ole riippuvainen LDL-reseptorin toiminnasta, sen

on todettu olevan tehokas myös näillä potilailla laskien heidän LDL-kolesterolipitoisuuksiaan keskimäärin lähes 50 % (14). Lääkkeeseen liittyy kuitenkin runsaasti gastrointestinaalisia sivuvaikutuksia, kuten vatsakipua, maksa-arvojen nousua ja maksan rasvoittumista, joten valmisteiden käyttö tuskin laajenee suuriin sepelvaltimotautipotilasryhmiin.

Tällä hetkellä lupaavin dyslipidemiaan vaikuttava uusi lääkeaineryhmä on PCSK9:n (proprotein convertase subtilisin/kexin tyyppi 9) estäjät (15). Nämä valmisteet ovat vastaainetekniikalla valmistettuja, ihonalaisesti pistettäviä lääkkeitä. Niiden vaikutusmekanismi perustuu verenkierrossa olevien PCSK9-proteiinien neutraloimiseen (kuva). Tämän vuoksi nämä proteiinit eivät pääse estämään LDL-kolesterolia verenkierrosta poistavien LDL-reseptorien toimintaa. Näin ollen LDL-kolesterolin keruu verenkierrosta maksaan paranee. Tulokset PCSK9:n estäjiä käsittelevissä tutkimuksissa ovat olleet hyviä: Ne vähentävät tehokkaasti LDL-kolesterolia (50–70 %) ja apoB-pitoisuutta (30–50 %) (16). Niillä on suotuisia vaikutuksia HDL-kolesteroli- (kohoavat 4–10 %) ja triglyseridipitoisuuksiin (laskevat 5–15 %) (16). Niiden teho on lähes samanlainen statiinilääkityksen aikanakin (16). Lääkkeiden sivuvaikutukset ovat olleet vähäisiä eivätkä ole potilastutkimuksissa johtaneet lääkkityksen keskeytymisiin vertailuryhmää useammin (16). Laajojen hoitotutkimusten välivaiheen tulosten perusteella PCSK9:n estäjät myös vähentävät merkittävästi valtimotautipotilaiden uusintatapahtumia. Sekä alirokumabin että evolokumabin todettiin puolittavan korkean riskin potilaiden uusintatautitapahtuman suhteellisen riskin ja vähentävän 1–1,5 vuoden seurannoissa kokonaisriskiä noin 1 %:n suhteellisen riskin puolittuessa (17, 18). Tällä hetkel-



lä suurimmat kysymykset tämän lääkeaineryhmän kohdalla liittyvät sen annostelutapaan, sillä lääkkeet ovat pistettäviä, sekä mahdolliseen hintaan, koska tuotteet valmistetaan bioteknologisesti.

Muutama vuosi sitten suurin uusi toivo dyslipidemia-lääkkeiden rintamalla olivat CETP:n (cholesteryl ester transfer protein, kolesteroliesterien siirtäjäproteiini) estäjät. Niiden on todettu kolesteroliesterien kuljetusjärjestelmään vaikuttamalla nostavan erittäin merkittävästi HDL-kolesterolipitoisuuksia (jopa 100 %) ja laskevan LDL-kolesterolipitoisuuksia (jopa 40 %) (19). Laajoissa seurantatutkimuksissa tämän lääkeryhmän valmisteiden on kuitenkin todettu lisäävän valtimotautitapahtumia (19). Tämän on ajateltu mahdollisesti johtuvan määrällisesti lisääntyneen HDL-kolesterolin normaalia huonommasta toiminnasta, lisäksi yhdellä valmisteista (dalsetrapibi) oli aldosteronin kaltainen verenpainetta nostava vaikutus (19). Vielä käynnissä olevat tutkimukset tulevat lopullisesti määrittämään tämän lääkeryhmän kohtalon.

Kliinisiä potilastutkimuksia on julkaistu myös selektiivisesti maksareseptoreihin vaikuttavasta kilpirauhas-hormonimolekyylin muunnoksesta, eprotiromista. Sen on todettu laskevan LDL-kolesterolipitoisuuksia ainoana dyslipidemia-lääkkeenä jopa 40 % ja statiinin kanssa käytettynä annoksesta riippuen 10–20 % (20, 21). Lääkkeen sivuvaikutuksena on kuitenkin merkittävä maksa-arvojen kohoaminen, esim. ALAT-arvojen on havaittu yli kaksinkertaistuvan lääkityksen aikana (21).

On tärkeää muistaa, että lipidiarvojen vaikutus valtimotaudin riskiin on koko elinkaaren ajalla kumulatiivinen. Geenitutkimuksissa on voitu todeta, että verrattuna niihin hyötyihin, mitä keski-ikässä aloitetuilla statiinilääkityksillä on saatu, koko eliniän vaikuttavat suotuisat geenimuutokset antavat kaksinkertaisen edun (22). Näin ollen dyslipidemian hoidossa on syytä muistaa niin yksilö- kuin väestötasollakin lapsuudesta alkava terveellisten elintapojen (ravinnon laatu ja määrä, liikunta) tärkeä merkitys.

Diabetes

Viimeistään siitä lähtien, kun suomalaisessa Itä–Länsi-tutkimuksessa (23) osoitettiin tyyppin 2 diabeetikoiden ole-

van yhtä suuressa sydäninfarktin riskissä kuin infarktin jo kerran sairastaneet potilaat, diabetes on määritelty yhdeksi valtimotaudin pääriskitekijöistä. Oli kyseessä sitten tyyppin 1 tai tyyppin 2 diabetes, tärkeä valtimoitakin suojaava päämäärä on hyvä glukoositasapaino: pitkäaikaissokerin (GHbA1c) yksilöllinen tavoitetaso on diabeteksen tyyppistä, liitännäissairauksista, iästä ja ammatista riippuen alle 6,5–8 % ilman hypoglykemiaongelmia. Tämän suhteen tärkeintä on yksilökohtainen hoito hyödyntäen tarpeen mukaan eri insuliinivalmisteita sekä muita glukoosipitoisuuteen vaikuttavia lääkkeitä. Sekä tyyppin 1 (DCCT-EDIC) että tyyppin 2 diabeteksessa (UKPDS) hyperglykemian tehokkaan hoidon hyötyjen on osoitettu olevan pitkäaikaisia (ns. metaboli-nen muisti) (24, 25). ACCORD-tutkimuksen perusteella on kuitenkin varottava liian tiukkaa hoitotasapainoa, sillä luultavimmin lisääntyneiden hypoglykemioiden vuoksi se näyttää haitalliselta kuolleisuuden suhteen (26).

Tyyppin 1 diabeteksen hyperglykemian lääkehoidossa on ensisijaisena monipistosinsuliinihoito, ja tyyppin 2 taudin peruslääke on pitkään ollut metformiini. Seuraavassa keskitytään uudempiin diabeteksen lääkevalmisteisiin ja niiden vaikutuksiin valtimokovettumatautiin ja sen riskitekijöihin (taulukko 2).

DPP-4:n estäjät eli gliptiinit suurentavat elimistön tuotaman GLP-1:n pitoisuutta estämällä sitä luonnollisesti hajottavaa entsyymiä (DPP-4). Täten ne parantavat glukoositasapainoa hidastamalla mahalaukun tyhjenemistä, hidastamalla insuliinin vastavaikuttajahormoni glukagonin vapautumista haimasta sekä parantamalla haiman insuliinia erittävien beetasolujen toimintaa. Gliptiinit ovat tablettimuotoisia ja siten helposti annosteltavia lääkkeitä. Suomessa tällä hetkellä käytössä ovat linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, alogliptiini ja vildagliptiini. Niitä käytetään monesti ensimmäisenä lisälääkkeenä, mikäli metformiinin teho ei ole riittävä. Ryhmän valmisteet ovat hyperglykemian hoidossa tehokkaita ja turvallisia, eikä niiden käyttöön liity hypoglykemian riskiä. DPP-4-estäjät eivät vaikuta merkittävästi laskevan verenpaine-tasoa (27). Sen sijaan rasvametaboliassa gliptiinit vaikuttavat suotuisasti etenkin aterianjälkeisiin triglyseridipitoisuuksiin (27). Painoon niillä ei ole merkittävää vaikutusta (27). Koska gliptiinit tulivat markkinoille ensimmäisinä uusista diabeteslääkkeistä, niiden turvallisuutta sydänsairauksien

TAULUKKO 2.

Vaikutukset valtimotaudin riskitekijöihin

Lääkeryhmä	GHbA1c	Systolinen verenpaine	LDL-kolesteroli	HDL-kolesteroli	Triglyseridit	Paino
DPP-4:n estäjät	-0,5...0,8 %	0	-0,3 mmol/l	0	-0,2 mmol/l	0
GLP-1-agonistit	-1...1,5 %	-2 mmHg	-0,05 mmol/l	0	-0,3 mmol/l	-3...7 kg
SGLT-2:n estäjät	-0,6...0,9 %	-2...7 mmHg	+10 %	+2...8 %	-2...6 %	-2...3 kg

Taulukko 2. Uusien diabeteslääkkeiden vaikutukset valtimotaudin riskitekijöihin.

suhteen on ehditty tutkia. Vaikuttaa siltä, että ryhmän lääkkeet eivät vähennä tai lisää valtimokovettumatautitapahtumia, mutta niihin saattaa liittyä lisääntynyt sydämen vajaatoiminnan vaikeutumisen riski etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (28). Viimeisimmässä sitagliptiinillä tehdyssä suuressa vertailututkimuksessa sydämen vajaatoiminnan aiheuttamat sairaalahoidot eivät kuitenkaan olleet hoitoryhmässä lisääntyneet (29).

Inkretiinimimeetit eli GLP-1-analogit vaikuttavat suoraan GLP-1-reseptorin kautta, mutta niiden hajoaminen elimistössä on tavalliseen GLP-1-peptidiin verrattuna äärimmäisen hidasta eliminaatiolle kriittisten aminohappomuutosten takia. Tämän vuoksi ne lisäävät edellä mainittuja GLP-1:n vaikutuksia. Suomessa ovat käytössä lyhytvaikutteiset eksenatidi, licksisenatidi ja liraglutidi. Kaikki GLP-1-analogit ovat ihon alle pistettäviä injektiovalmisteita, ja niillä yleensä korvataan gliptiinivalmiste, mikäli hoidon teho ei ole ollut riittävän hyvä. GLP-1-analogien hyötynä on painonlasku, esim. liraglutidilla keskimäärin jopa 7 kg ensimmäisten 20 hoitoviikon aikana (30). Lääkeryhmän on todettu vaikuttavan suotuisasti myös kolesteroli- ja verenpaine- arvoihin (30).

Viimeisin markkinoille tullut diabeteslääkeryhmä on SGLT-2:n estäjät. Nämä lääkeaineet (dapagliflatsiini ja empagliflatsiini) estävät selektiivisesti natriumglukoosikulkettajaproteiini 2:n toimintaa lisäten glukoosin erittymistä virtsaan (keskimäärin 70 g/vrk, mikä vastaa 280 kcal/vrk). Ryhmän lääkkeitä käytetään, mikäli hoidon teho ei ole riittävä metformiinin ja gliptiinin tai GLP-1-agonistin (ja insuliinin) yhdistelmällä tai muihin lääkityksiin liittyvistä siedettävyysongelmista. SGLT-2:n estäjät laskevat painoa keskimäärin 3 kg ja systolista verenpainetta 4 mmHg (27). Sen sijaan niiden on yhdessä tutkimuksessa todettu nostavan LDL-kolesterolipitoisuutta noin 10 % (31)

Tupakointi

Niin aktiivinen kuin passiivinenkin altistuminen tupakan savulle on merkittävä valtimokovettumataudin vaaratekijä, minkä vuoksi tupakoinnin haittoja on pyritty ja onnistuttu estämään erilaisiin kansanterveystyön ja lainsäädännön keinoin (esim. verotus, tupakointikiellot yleisillä paikoilla). Tupakasta vieroituksessa auttavista lääkkeistä on Suomessa saatavissa reseptivalmisteina varenikliiniä, bupropionia ja nortriptyliiniä. Nämä kaikki ovat tehokkaita lääkityksiä, mutta onnistuakseen hoito vaatii supportiivista tukea. Uutena mahdollisuutena on tutkittu nikotiinirokotteen vaikutuksia. Satunnaistetun lumelääkekontrolloidun tutkimuksen perusteella se ei kuitenkaan paranna tupakoinnin lopettamisen onnistumistodennäköisyyttä varenikliinihoidon rinnalla (32).

Lopuksi

Valtimokovettumataudin ehkäiseminen perustuu sen tärkeimpien riskitekijöiden – kohonnut verenpaine, dyslipidemia, diabetes ja tupakointi – mahdollisimman hyvään

hoitoon yhdistämällä tehokkaita elämäntapainterventioita ja lääkkeitä. Vaikka kaikkiin riskitekijöihin on olemassa tehokkaita hoitoja, huonon hoitoihin sitoutumisen, niiden sivuvaikutusten ja riittämättömän tehon vuoksi uusien lääkkeitä tarvitaan. Lähivuosina suurin mielenkiinto kohdistuu PCSK9:n estäjiin dyslipidemian hoidossa sekä uusien diabeteslääkkeiden (gliptiinit, GLP-1-agonistit, SGLT-2:n estäjät) vaikutukseen valtimotautitapahtumien ilmenemisessä.

Reference List

1. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea: preliminary report. *JAMA* 1953;152:1090–3.
2. McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, Cutting RT. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971;216:1185–7.
3. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984;76:4–12.
4. Puska P, Tuomilehto J, Nissinen A, Vartiainen E, (eds). The North Karelia Project. 20 Year Results and Experiences. Helsinki: Helsinki University Printing House; 1995.
5. Laatikainen T, Critchley J, Vartiainen E, Salomaa V, Ketonen M, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Finland between 1982 and 1997. *Am J Epidemiol* 2005;162:764–73.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–13.
7. Kastarinen M, Antikainen R, Peltonen M, Laatikainen T, Barengo NC, Jula A, Salomaa V, Jousilahti P, Nissinen A, Vartiainen E, Tuomilehto J. Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Finland during 1982–2007. *J Hypertens* 2009;27:1552–9.
8. Oparil S, Schmieder RE. New approaches in the treatment of hypertension. *Circ Res* 2015;116:1074–95.
9. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393–401.
10. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–9.
11. Robinson JG. Statins and diabetes risk: how real is it and what are the mechanisms? *Curr Opin Lipidol* 2015;26:228–35.
12. Pandor A, Ara RM, Tumor I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, Durrington PN, Chilcott J. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009;265:568–80.



13. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–97.
14. Cuchel M, Meagher EA, du Toit TH, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, Averna MR, Sirtori CR, Shah PK, Gaudet D, Stefanutti C, Vigna GB, Du Plessis AM, Probert KJ, Sasiela WJ, Bloedon LT, Rader DJ. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381:40–6.
15. Matikainen N. Hyperkolesterolemian uudet hoitovaihtoehdot. *Suomen Lääkärilehti* 2014;69:303–9.
16. Shimada YJ, Cannon CP. PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors: past, present, and the future. *Eur Heart J*. In press 2015.
17. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500–9.
18. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El SM, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489–99.
19. Li C, Zhang W, Zhou F, Chen C, Zhou L, Li Y, Liu L, Pei F, Luo H, Hu Z, Cai J, Zeng C. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors in the treatment of dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e77049.
20. Berkenstam A, Kristensen J, Mellstrom K, Carlsson B, Malm J, Rehnmark S, Garg N, Andersson CM, Rudling M, Sjöberg F, Angelin B, Baxter JD. The thyroid hormone mimetic compound KB2115 lowers plasma LDL cholesterol and stimulates bile acid synthesis without cardiac effects in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:663–7.
21. Sjouke B, Langslet G, Ceska R, Nicholls SJ, Nissen SE, Ohlander M, Ladenson PW, Olsson AG, Hovingh GK, Kastelein JJ. Eprotirome in patients with familial hypercholesterolaemia (the AKKA trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:455–63.
22. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA, Sr., Flack JM. 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.
23. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229–34.
24. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–53.
25. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–89.
26. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr., Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–59.
27. DeSouza CV, Gupta N, Patel A. Cardiometabolic Effects of a New Class of Antidiabetic Agents. *Clinical Therapeutics*. In press 2015.
28. Zhong J, Maiseyeu A, Davis SN, Rajagopalan S. DPP4 in cardiometabolic disease: recent insights from the laboratory and clinical trials of DPP4 inhibition. *Circ Res* 2015;116:1491–504.
29. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232–42.
30. Ryan D, Acosta A. GLP-1 receptor agonists: Nonglycemic clinical effects in weight loss and beyond. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23:1119–29.
31. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, Balis DA, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;382:941–50.
32. Hoogsteder PH, Kotz D, van Spiegel PI, Viechtbauer W, van Schayck OC. Efficacy of the nicotine vaccine 3'-AmNic-rEPA (NicVAX) co-administered with varenicline and counselling for smoking cessation: a randomized placebo-controlled trial. *Addiction* 2014;109:1252–9. ■

Markus Juonala
 Professori, Turun yliopisto, sisätautioppi