

Terho Lehtimäki

Ateroskleroosin ennustetekijät ja valtimotaudit

Ateroskleroottisten valtimotautien ennustamiseen kehitetyillä uusilla menetelmillä pyritään tunnistamaan niiden riskit varhaisemmin ja tarkentamaan sairastuneiden potilaiden jäännösriskin arviointia. Valtimotautien merkkiaineita ovat apolipoproteiini B:tä sisältävät lipoproteiinit, kuten LDL-hiukkasten sisältämät rasva-aineet. Apolipoproteiini A1:tä sisältävien HDL-hiukkasten on todettu suojaavan taudilta. Myös useat tulehdus- ja immunologiset tekijät (herkkä CRP-määritys, interleukiinit) ilmentävät valtimotautiriskiä. Tautiriskin arviointiin käytetään kolesterolin lisäksi muitakin rasva-aineita (triglyseridit, keraamidit ja fosfolipidit), sydänmerkkiaineita (herkkä troponiini T, B-tyypin natriureettinen N-terminaalinen propeptidi), mikro-RNA:ita ja yksigeenisten suuren riskin tautien geenitestausta (esimerkiksi familiaalinen hyperkolesterolemia). Tautiriskiä voidaan arvioida riskilipidipisteytyksen (coronary event risk test, CERT) ja monigeenisen riskipisteytyksen perusteella. Riskitekijöiden yhteisvaikutuksia arvioidaan riskilaskureilla, joita on tarjolla sydän- ja verisuonitautiriskin arviointiin. Tavoitteena on parantaa valtimotautien ennustamista.

Ateroskleroottisten valtimotautien riskiä arvioidaan huomioimalla jo ilmennyt sairaus tai terveiden henkilöiden **TAULUKOSSA 1** kuvatut riskitekijät. Riskitekijätiedot ja kliiniset täydennystiedot voidaan syöttää riskilaskureihin. **TAULUKON 2** mukaisilla tavoilla voidaan arvioida riskitekijöiden yhteisvaikutusta henkilöiden riskiin sairastua sydäninfarktiin, sepelvaltimotautiin tai vakavaan aivoverenkiertohäiriöön tai kuolla sydän- ja verisuonitautiin kymmenen seuraavan vuoden aikana.

Nykyisiä riskinarviointimenetelmiä ja LDL-kolesterolimäärityksiä on eri yhteyksissä kritisoitu, koska ne eivät ole kaikissa tapauksissa riittäviä. Tarjolla on suuri joukko riskinarviointia täydentäviä **KUVASSA 1** esiteltäviä uudempia valtimotautien biologiseen pohjaan ja eri vaiheisiin yhdistyviä ennustetekijöitä.

LDL- ja jäännöshiukkaset yhdessä valtimon seinämän ominaisuuksien, tulehdusprosessin ja systeemisten tekijöiden kanssa johtavat ateroskleroosin syntyyn (**KUVA 2**). Tautiprosessista on julkaistu aikaisemmin laajoja katsauksia (1–7).

TAULUKOSSA 3 esitellään uusien merkkiaineiden tuotantoon vaikuttavat valtimon seinämän

solut ja **KUVISSA 1–2** niiden nivoutuminen valtimotaudin eri vaiheisiin. Erityyppisiä ennustetekijöitä koskevia tutkimustuloksia esitetään **KUVASSA 3**.

Perinnölliset ennustetekijät

Geneettisistä ja epigeneettisistä valtimotautien merkkiaineista on julkaistu yksityiskohtainen katsaus (8). Noin 50 % sepelvaltimotautiriskistä on perinnöllistä. Ensimmäisen asteen sukulaisilla esiintyvät valtimotaudit ja heidän sairastumisensa nuorena sekä Suomessa itäsuomalaiset sukujuuret ovat valtimotautien riskitekijöitä. Yksigeeniset dyslipidemiat, esimerkiksi familiaalista hyperkolesterolemiaa (FH) aiheuttavat LDL-reseptorin mutaatiot, ovat voimakkaita ennustetekijöitä. FH lisää sydän- ja verisuonitautiriskiä noin 3–4-kertaiseksi.

Yksigeenisten geenivarianttien riskitiedosta on hyötyä klassisten riskitekijöiden lisäksi sydän- ja verisuonitautikuolemien, sydänperäisten äkkikuolemien ja akuuttien sepelvaltimotautitapahtumien ennustamisessa (9–11). Suomalaisessa 24 124 henkilön seurantatutkimuksessa sepelvaltimotaudille altistava geneettinen

TAULUKKO 1. Ateroskleroottisten valtimotautien riski- ja ennustetekijät.

Tavanomaiset riskitekijät
Plasman suuri kokonais- tai LDL-kolesterolipitoisuus, pieni HDL-kolesterolipitoisuus, suuri triglyseridipitoisuus tai vaihtoehtoisesti suuri apo B- ja pieni apo A1 -pitoisuus
lääkyys, miessukupuoli, naisilla menopaussi-ikä, etninen tausta
Kohonnut verenpaine
Sukuhistoria
Tupakointi (myös passiivinen)
Aikaisempi sydän- ja verisuonitautitapahtuma
Suuri painoindeksi, keskivartalolihavuus (vyötärönympärysmitta)
Suuri pitoisuus herkässä CRP-määrittelyssä
Vähäinen liikunta
Diabetes
Perinnölliset dyslipidemiat, erityisesti perheellinen hyperkolesterolemia
Krooninen munuaistauti
Esitietoihin perustuvat ennustetekijät
Ravitsemus: hedelmien ja vihanneksien käytön ja kuidun määrän vähäisyys, tyydyttyneet rasvat, transrasvahapot, runsaskalorinen ravinto, liiallinen ruokasuola, runsas alkoholinkäyttö
Raskaudenaikaiset olosuhteet, pieni (tai suuri) syntymäpaino, raskausviikkoihin suhteutettu pienipainoisuus, keskosuus, synnytystapa
Äidin tupakointi (myös passiivinen), alkoholinkäyttö, raskausdiabetes, raskausmyrkytys
Psykologiset riskitekijät ja uni: koettu stressi, masennus, ahdistus ja huono unen laatu
Sairaudet: munuaisten vajaatoiminta, metabolinen oireyhtymä, reuma, rasvamaksa, hampaiden, eteisvärinä, aineenvaihduntasairaudet, hampaiden ja niiden tukikudosten tulehdus ja infektiot
Sosioekonominen asema, esimerkiksi pienituloisuus, vähäinen koulutus, siviilisääty
Suojaava lipidi-, verenpaine-, diabetes-, hormoni- tai antitromboottinen lääkitys

riskipisteytys paransi 12 vuoden seurannassa merkittävästi sekä sepelvaltimotaudin että akuuttien sydän- ja verisuonitautitapahtumien lisäennustearvoa kuvaavaa C-indeksiä verrattuna malliin, joka sisälsi pelkästään tavanomaiset riskitekijät ja sukurasitustiedon (9).

Laajassa 409 258 henkilön tutkimuksessa osoitettiin, että 6,6 miljoonan geenivariantin osalta tehdyn riskipistejakauman 8 %:n yläpäässä olevilla on noin kolminkertainen, FH:n aiheuttamaa riskiä vastaava valtimotautien riski (12). Vastaavasti varhaisen sydäninfarktin

sairastaneiden 2 081 potilaan geeniriskipistejakauman ylimmästä 5 %:sta löytyi noin 20-kertainen määrä henkilöitä, joiden infarktirisiki vastasi FH:n infarktirisikiä (13).

Toisessa laajassa tutkimuksessa, jossa oli mukana 22 242 sepelvaltimotautitapausta ja 460 387 verrokkia, 1,7 miljoonan geenivariantin pisteytys jakoi aineiston valtimotautien riskin osalta erilaisiin kehityskaariin. Pisteytyksen yläpäässä 20 %:iin kuuluneiden henkilöiden sepelvaltimotaudin riskisuhde (hazard ratio, HR) oli 4,17-kertainen verrattuna pisteytyksen alimpaan 20 %:iin kuuluneisiin (14). FinnGen-tutkimuksen, joka käsitti 135 300 henkilöä ja 20 179 sepelvaltimotautitapausta, seuranta ulottui 46 vuoteen, ja 21 813 henkilön FINRISKI-tutkimuksessa saatiin vastaavaan suuntaisia tuloksia suomalaisessa aineistossa (15,16).

Epigeneettiset ennustetekijät

Epigeneettisillä muutoksilla tarkoitetaan perinnöllisen tiedon siirtymistä solun tai yksilön jälkeläisille ilman, että tieto on tallentunut DNA:n emäsjärjestykseen. Nämä mekanismit reagoivat ympäristöön ja vaikuttavat ihmisen eri solujen ja yksilön kehitysvaiheille ominaisten geenien kytkeytymiseen ”päälle” tai ”pois päältä”.

Mikro-RNA:t ovat lyhyitä RNA-molekyylejä, jotka eivät koodaa proteiinia. Ne säätelevät geenien ilmentymistä kiinnittymällä lähetti-RNA:han ja estävät tunnettujen kohdegeenien luennan ja proteiinituoton. Mikro-RNA:ita esiintyy solujen sisällä, vesikkeleissä sekä proteiineihin sitoutuneina, ja niiden on osoitettu säilyvän toimintakykyisinä verenkierrossa. Valtimotauteihin liittyen on voitu osoittaa, että sydänlihassoluista (miR-133, miR-208a), endoteelisoluista (miR-126, miR-17-92a), verisuoniston sileälihassoluista (miR-143/145) ja tulehdussoluista (miR-155) peräisin olevien mikro-RNA:iden pitoisuudet muuttuvat sepelvaltimotautipotilaiden verenkierrossa (17,18).

Akuutin sydäninfarktin toteamisessa sydänlihassoluissa ilmentyvien mikro-RNA:iden pitoisuuksien plasmassa on osoitettu olevan tarkkuudeltaan lähes yhtä hyvä kuin tropo-niinipitoisuuksien mittauksen (17). Athero-

TAULUKKO 2. Sydän- ja verisuonitautiriskilaskurit ja -pisteytykset kuvaavat riskiä sairastua sydäninfarktiin, sepelvaltimotautiin tai vakavaan aivoverenkiertohäiriöön tai kuolla sydän- ja verisuonitautiin tiettyinä ajanjaksona. Klassiset riskitekijät kuu- luvat soveltuvin osin riskilaskureihin lukuun ottamatta HDL-kolesterolipitoisuutta, jota kaikki laskurit eivät huomioi.

Riskilaskuri tai -pisteytyks	Laskurin riskitekijät	Kohdepopulaatio
Klassiset riskitekijät	Ikä, sukupuoli, tupakointi, verenpaine- arvat (tai -lääkitys), kokonais- ja HDL-kolesterolipitoisuus	Potilaat, joilla ei vielä ole todet- tu sydän- ja verisuonitautia
FINRISKI-riskilaskuri	Sairastaako potilas diabetesta, sydän- ja verisuonitautis- kuhistoria	Kuten yllä
Reynoldsin riskilaskuri	Herkän CRP-määrittelyn arvo	Kuten yllä
PROCAM-riskilaskuri	Plasman LDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuudet	Kuten yllä
QRISK-riskilaskuri	Painoindeksi, etninen tausta, tupakoinnin määrä, diabetek- sen tyyppi (1 vai 2), sairastaako potilas munuaisten vaja- toimintaa, reumaa tai eteisvärinää	Kuten yllä
UKPDS-riskilaskuri	Diabeteksen kesto, eteisvärinä, HbA _{1c} -arvo (%) ja etninen tausta	Diabeetikot
SMART-luokitus	Sepelvaltimotauti, aivoverisuonisairaus, perifeerinen veri- suonitauti, aortan laajentuma, aika ensimmäisen sydän- ja verisuonitautin toteamisesta, munuaishäiriö ja her- kän CRP-määrittelyn arvo	Sydän- ja verisuonitautipotilaat
GRACE-luokitus	Sydämen syketeheys, plasman kreatiniinipitoisuus, sydämen vajaatoiminnan luokitus, sydänpäähälytys saapumisvaihees- sa, EKG:n ST-segmentin muutos, suurentuneet sydänlihäs- merkkiaine- arvat	Akuuttia sepelvaltimo-oireyht- tymää sairastavat
AFA/ACE AF -riskilaskuri	Todettu eteisvärinä, aivohalvaus tai ohimenevä aivoveren- kiertohäiriö, sepelvaltimotauti, sydänkohtaus, sydämen vajaatoiminta, perifeerinen valtimotauti, valtimotukos, diabetes, hiippaläpän ahtauma tai tehty läppäleikkaus	Eteisvärinäpotilaat (aivohal- vausriskin arviointi)
KardioKompassi-riskilaskuri – monigeeninen riski- pisteytyks	Edellyttää geenipaneelitutkimusta – genomien riskivariant- teihin perustuva riskipisteytyks	Väestötason riski (primaari- preventio)
CERT1- ja CERT2-riski- pisteytyks	Edellyttävät plasman massaspektrometrin keramidi- ja fosfatidyylikoliinitutkimusta	Väestötason riski (primaari- ja sekundaaripreventio)

AFA/ACE AF = AF-related Stroke Risk Calculator, CERT = Coronary Event Risk Test, GRACE = The Global Registry of Acute Coronary Events risk score, PROCAM = Prospective Cardiovascular Münster cardiovascular epidemiology study, SMART = Second manifestations of arterial disease risk score, UKPDS = UK Prospective Diabetes Study risk calculator

Gene-tutkimusaineistossa, joka käsitti 1 112 se- pelvaltimotautipotilasta, ja sen neljä vuotta kes- täneessä seurannassa seerumin mikro-RNA:t ennustivat sydän- ja verisuonitautikuolleisuutta (HR 2,85–3,10 mikro-RNA:n mukaan). Perus- mallissa, jossa tavanomaisten riskitekijöiden sekä troponiini I:n (TnI) ja B-tyypin natriu- reettisen N-terminaalisen propeptidin (NT- proBNP) pitoisuuksien lisäksi huomioitiin myös vasemman kammion iskutilavuus, sai- raiden sepelvaltimoiden lukumäärä ja akuutin sepelvaltimotaudin tarkka diagnoosi, erityisesti miR-132, miR-140-3p ja miR-210 paransivat selvästi mallin ennustearvoa (19).

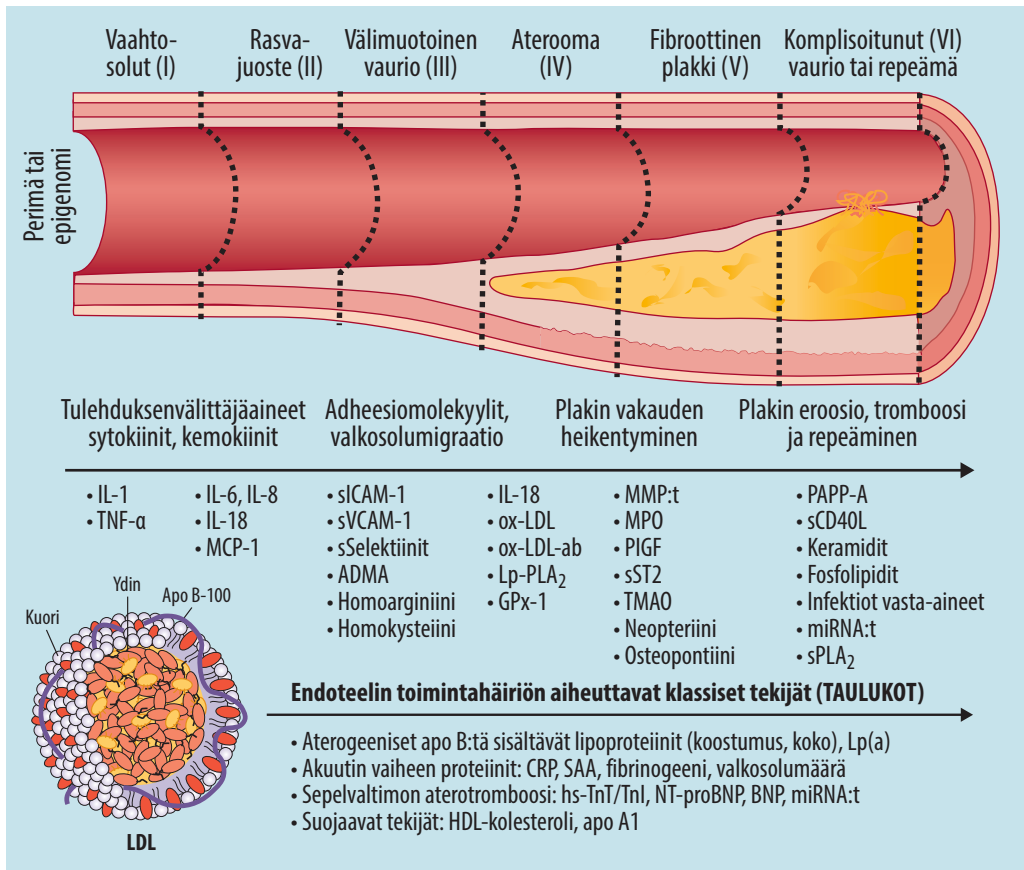
Riskinarvioinnissa voidaan kronologisen iän sijaan käyttää myös epigeneettisesti arvioi- tua biologista ikää (20). Esimerkiksi verisolu- jen DNA-metylaatioikä ennusti merkittävästi

6 209 henkilön kokonais- sekä sydän- ja veri- suonitautikuolleisuutta yli 12 vuoden seuran- nassa (20). Biologisen iän yhden vuoden lisäys lisäsi kuolemanriskiä 4,5 %.

Rasva-aineenvaihduntaan pohjautuvat ennustetekijät

LDL-hiukkasten rakenne on esitetty **KUVAN 1** alalaidassa, ja niiden kolesterolimolekyylejä pi- detään valtimotautien kausaalina tekijöinä (7). Kysymys siitä, voisivatko muutkin LDL:n mu- kana kulkevat rasva-aineet olla kausaalisia, on auki. Erilaisia molekulaarisia rasva-aineita on Li- pid Maps -konsortion verkkosivuilla luokiteltu tarkemmin jo lähemmäs 43 000 kappaletta (21).

Hapettunut LDL (ox-LDL) ja sen auto- vasta-aineet. Solunsisäisten lipidikertymien



KUVA 1. Ateroskleroosin kehitykseen American Heart Associationin (AHA) luokituksen mukaisesti (luokat I–VI) liittyvät merkkiaineet ja LDL:n rakenne (23). Kuvan vasemmassa alalaidassa on kuvattu apo B:tä sisältävän LDL:n rakenne. LDL:n ydinosa on triglyseridi- ja erilaiset kolesteroliesterimolekyylit (hydrofobiset). LDL:n kuoriosassa on fosfolipidi-, keramidi- ja vapaita kolesterolimolekyylejä (hydrofiiliset) sekä yksi apo B -molekyyli. Myös Lp(a), Lp-PLA₂ voi liittyä LDL:ään tai ox-LDL:ään kuoriosaan.

ADMA = epäsymmetrinen dimetyyliarginiini; apo = apolipoproteiini; BNP = B-tyypin natriureettinen peptidi¹; CRP = C-reaktiivinen proteiini¹; GPx-1 = glutationiperoksidaasi 1; hs-TnT/Tnl = herkkä troponiini T tai I¹; IL = interleukiini¹; Lp(a) = lipoproteiini (a)¹; Lp-PLA₂ = lipoproteiiniin liittyvä fosfolipaasi A₂¹; MCP-1 = monosyyttejä houkutteleva proteiini 1¹; miRNA = mikro-RNA¹; MMP:t = matriksin metalloproteinaasit¹; MPO = myeloperoksidaasi; NT-proBNP = natriureettinen N-terminaalinen propeptidi; ox-LDL = hapettunut LDL¹; ox-LDL-ab = ox-LDL-vasta-aine¹; PAPP-A = raskauteen liittyvä plasman proteiini A¹; PIGF = istukan kasvutekijä; SAA = seerumin amyloidiproteiini A; sCD40L = liukoinen CD40-ligandi¹; sICAM-1 = liukoinen soluväliadheesiomolekyyli 1; sVCAM-1 = liukoinen verisuoniadheesiomolekyyli 1; sPLA₂ = erittyvä tyypin II fosfolipaasi A₂¹; sST2 = liukoinen ST2-molekyyli¹; TMAO = trimetyyliamiini-N-oksidi¹; TNFa = tuumorinekroositekijä alfa

¹Merkkiaine käsitellään tässä katsauksessa.

muodostuksessa hapettuneet lipoproteiinit, muun muassa ox-LDL, päätyvät syöjäsolujen sisään niin sanottujen syöjäreseptorien kautta, ilman palaute-estosäätelyä. Hapettunutta tai muutoin lievästi muuntunutta LDL:ää on ihmisen valtimovaurioissa, ja sen eri muotoja voidaan mitata verenkierrosta usealla menetelmällä. Ox-LDL-pitoisuudet on kahdessa tutkimuksessa liitetty kaulasuonten ateroskleroosiin (22).

Tämän lisäksi laajojen MONICA- ja KORA-väestöotosten keskimäärin 5,6 vuoden seurannassa ox-LDL oli voimakkain ja muista riskitekijöistä riippumaton sydän- ja verisuonitautitapahtumia ennustava tekijä (riskisuhte, RR 4,25) (23).

Myös LDL:n hapettumista heijastavat plasman LDL:n autovasta-ainepitoisuudet korreloivat sepelvaltimoiden varjoainekuvauksessa

todetun ateroskleroosin vaikeuteen (24). Etenevässä suomalaistutkimuksessa havaittiin, että seerumin LDL:n autovasta-aineet liittyivät kaulasuonten valtimonkovettumistaudin kehittymisnopeuteen kaksi vuotta kestäneessä seurannassa (23).

Keramidi-fosfatidyylikoliinitestit (CERT). CERT1-testin osakomponentit, plasman keramidien Ker(d18:1/16:0), Ker(d18:1/18:0) ja Ker(d18:1/24:1) suurentuneet pitoisuudet liittyivät sekä alun perin terveiden että vakaata tai akuuttia sepelvaltimo-oireyhtymää sairastavien potilaiden sydän- ja verisuonitautikuoleman riskiin (25,26). Ker(d18:1/24:0) liittyi vastavasti pienempään sydän- ja verisuonitautikuoleman riskiin (25,26).

Sveitsiläisessä 1637:n akuuttia sepelvaltimo-oireyhtymää sairastavan potilaan ja norjalaisessa 1589:n kroonista sepelvaltimotautia sairastavan potilaan (viiden vuoden seuranta) BECAM-aineistossa keramidien Ker(d18:1/16:0) ja Ker(d18:1/24:0) suhteen yhden keskihajonnan muutos oli sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden ennustetekijöistä vahvimpia riippumatta tavanomaisista riskitekijöistä. Kerroinsuhteet (odds ratio, OR) olivat sveitsiläisaineistossa 1,64 (95 %:n luottamusväli 1,29–2,08) ja norjalaisaineistossa 1,77 (95 %:n luottamusväli 1,41–2,23).

Akuuttia sepelvaltimo-oireyhtymää sairastavien 1637 potilaan keramidipitoisuudet olivat monimuuttujamallissa vahvimpia yksittäisiä sydän- ja verisuonitautikuoleman ennustajia. Lisäksi Ker(d18:1/16:0):n ja Ker(d18:1/24:0):n suhde lisäsi merkitsevästi mallin ennustearvoa tavanomaisten lipidien ja CRACE-luokituksen (TAULUKKO 2) riskitekijöihin verrattuna.

Päivitettyssä CERT-testissä on neljän keramidin (CERT1) lisäksi kolme fosfatidyylikoliini (PC) -molekyyliä, PC 16:0/22:5, PC 14:0/22:6 ja PC 16:0/16:0 sekä niiden perusteella tehty riskipisteytys (CERT2) (25,27). Kun perusmalli piti sisällään kaikki SMART-luokituksen 14 riskitekijää (TAULUKKO 2) sekä CERT1-pisteytyksen (HR = 1,23; 95 %:n luottamusväli 1,09–1,38 vastaten yhden keskihajonnan lisäystä pisteytyksessä) tai CERT2-pisteytyksen (HR = 1,44; 95 %:n luottamusväli 1,28–1,63) yksinään, erityisesti CERT2-ThT-

yhdistelmä (HR = 1,63; 95 %:n luottamusväli 1,44–1,85) ennusti merkitsevästi sydän- ja verisuonitautikuolleisuutta norjalaisessa 3 789 henkilön sepelvaltimovarjoainekuvatussa kohortissa, jonka seuranta-aika oli 12 vuotta (27).

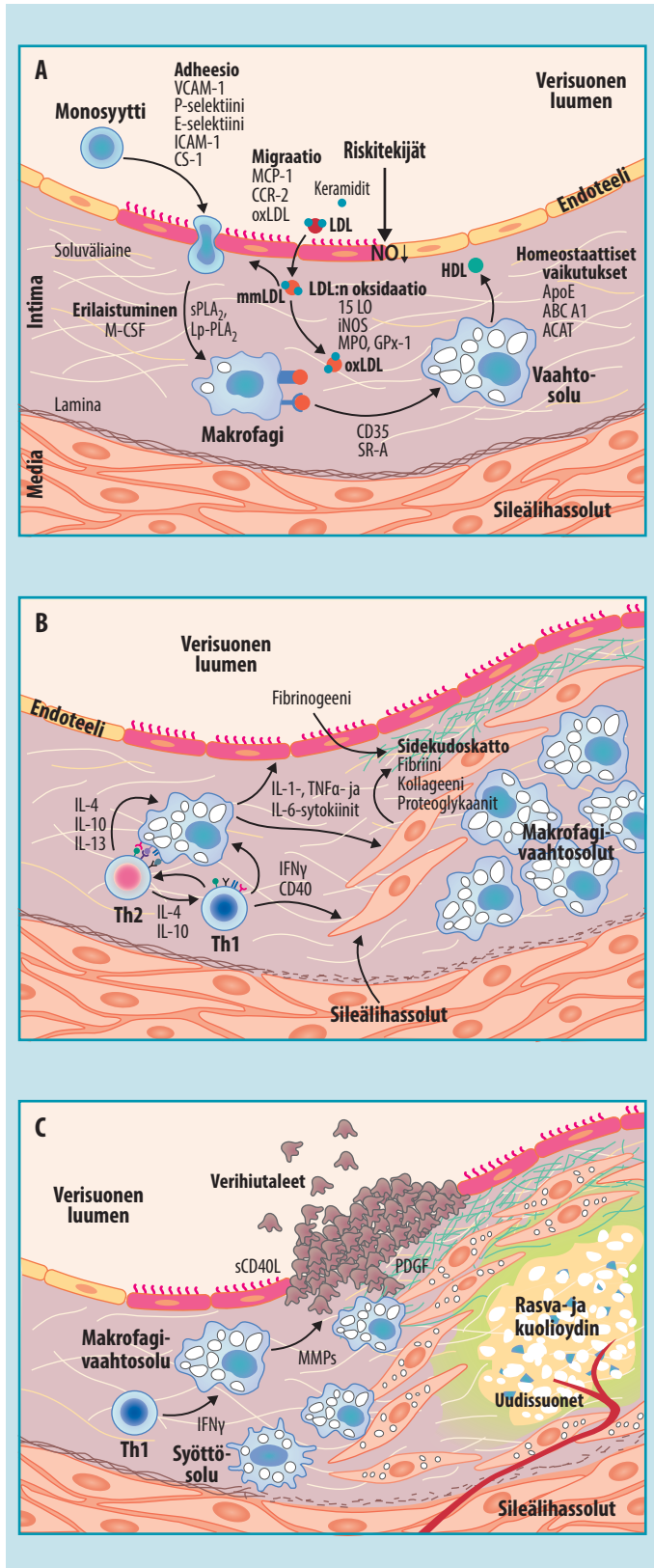
Lipoproteiiniin liittyvä fosfolipaasi A₂ (Lp-PLA₂). Useissa alun perin terveiden ja myös valtimotauteja sairastavien potilaiden tutkimuksissa on löydetty yhteys plasman Lp-PLA₂-massan lisääntymisen ja tulevien sydän- ja verisuonitautitapahtumien välillä riippumatta tavanomaisista sekoittavista riskitekijöistä (23). Lp-PLA₂-entsyymi ja sen aktiivisuuden estäminen lääkkeillä on sydän- ja verisuonitautien uusien hoitojen kehityskohde. Toistaiseksi ei ole voitu osoittaa, että Lp-PLA₂-pitoisuuden vähentämisestä olisi hyötyä valtimotautitapahtumien estossa tai että Lp-PLA₂-pitoisuus olisi syysuhteessa valtimotautitapahtumiin mendelistisessä satunnaistamistutkimuksessa (28).

Lipoproteiini (a) (Lp[a]). Päivitettyssä meta-analyysissä, jossa oli mukana 31 etenevää tutkimusta, havaittiin, että ylimmän ja alimman Lp(a)-pitoisuusryhmien kolmanneksen välinen sepelvaltimotautiriski oli 1,5-kertainen (95 %:n luottamusväli 1,3–1,8). Tutkijat päätyivät jopa suosittelemaan Lp(a):n määrittämistä potilailta, joiden riski on suuri tai välimuotoisesti suurentunut (29).

Tulehdukselliset ja immunologiset ennustetekijät

Tulehduksella on osuus ateroskleroosin kehittymisessä (KUVA 2) (2,5,6). Vuonna 2017 osoitettiin, että tulehdusta estävällä interleukiini (IL) 1 beeta -vasta-ainehoidolla saattaa olla suotuisa estovaikutus statiinihoitoa saavien sydäninfarktiriskiin (4). Hoito vähensi myös valtimotautien ennustetekijöiden plasman IL-6:n ja herkän C-reaktiivisen proteiinin (hs-CRP) pitoisuuksia.

Hs-CRP:n pitoisuuden on toistuvasti osoitettu liittyvän suurentuneeseen sepelvaltimotautiriskiin tavalla, joka on LDL-kolesteroli-pitoisuuksista riippumaton. Laajojen yhdysvaltalaisien ja eurooppalaisten tutkimusten mukaan hs-CRP:llä saadaan myös merkitsevää lisäarvoa Framinghamin riskiluokituksen anta-



man ennustearvon lisäksi (3,23). Suhteellinen valtimotautiriski on useiden laajojen seuranta-tutkimusten mukaan pieni, kun CRP-arvo on alle 1,0 mg/l, ja suuri arvon ylittäessä 3,0 mg/l (23). Mendelistisesti satunnaistettu tutkimus ei kuitenkaan ole osoittanut CRP:n olevan valtimotautien itsenäinen riskitekijä (28).

IL-6. Useat epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että lähtötilanteen IL-6-pitoisuus ennustaa alun perin terveiden henkilöiden tulevia sydän- ja verisuonitautikuolemia, sydäninfarkteja sekä aivohalvauksia (RR 1,5–3,0) (23). Myös yhdeksän tutkimuksen ja yh-

teensä 9087 henkilön meta-analyysi osoittaa, että IL-6-pitoisuudet liittyvät yli 60-vuotiaan väestön sydän- ja verisuonitauti- sekä kokonaiskuolleisuuteen (RR 1,69 ja 1,49) (30).

Monosyyttejä houkutteleva proteiini 1 (MCP-1) ennusti merkittävästi sydäninfarktia ja kuolemaa 2 459:n akuuttia sepelvaltimo-oireyhtymää sairastavan henkilön kymmenen kuukautta kestäneessä seurannassa (31). Toisessa, 4 244:n akuuttia sepelvaltimo-oireyhtymää sairastavan potilaan aineistossa tavanomaisten riskitekijöiden ja CRP- sekä BNP-pitoisuuksien vakioinnin jälkeen MCP-

KUVA 2. Ateroskleroosin patogeneesin vaiheet (6).

A) Ateroskleroosin alkuvaihe ja rasvajuosteiden muodostuminen. Ateroskleroosin ensimmäisessä vaiheessa riskitekijät (**TAULUKKO 1**) altistavat endoteelin toimintahäiriölle. Endoteelin läpäisevyys lisääntyy ja LDL-hiukkasia pääsee endoteelin läpi verisuonen sisäkerrokseen (intimaan). Ne takertuvat LDL:n apo B-100:n välityksellä endoteelin alla olevaan solun väliaineeseen ja joutuvat sisäkerroksen solujen erittämien hapettavien aineiden tai lipolyyttisten ja proteolyyttisten entsyymien muokattaviksi, jolloin ne muuttuvat joko minimaalisesti modifioituneeksi apo B -LDL:ksi (mm-LDL) tai pidemmälle hapettuneeksi ox-LDL:ksi. Muuntuneet mm-LDL-hiukkaset lisäävät tulehdusvälittäjäaineiden ilmentymistä intiman soluissa (**TAULUKKO 3**) ja adheesiomolekyylin ilmentymistä endoteelisoluissa, minkä seurauksena suonen seinämään tulee veren monosyyttejä, jotka kypsyvät makrofageiksi (syöjäsolut). Intimassa syöjäsolut keräävät jätereseptorien (CD36, SR-A) kautta eri tavoin muuntunutta LDL:ää sisäänsä. Hajonneista LDL-hiukkasista vapautunut kolesteroli kulkeutuu lysosomeista solulimaan, jossa se esteröityy ACAT-entsyymin vaikutuksesta rasvaparisaroiksi. Kolesteroliesteriparisaroita täynnä olevia syöjäsoluja kutsutaan vaahtosoluiksi. Vaahtosolujen kasatuessa suonen seinämän sisäkerrokseen syntyy ensin pieniä rasvakäyrymiä ja sitten nähtäviä rasvajuovia. Kolesterolia voi myös siirtyä syöjäsoluista kolesterolinkuljettajamolekyylin (ABC-A1) ja apo E:n avulla HDL:ään, josta se kulkeutuu verenkierron kautta takaisin maksaan. Tähän tehtävään osallistuvat HDL-hiukkaset voivat suojata valtimotautien kehitykseltä. Rasvajuosteet ovat ateroskleroosin ensias- teita, jotka voivat vielä hävitä tai palautua normaalksi. Niitä tavataan jo lapsilla ja nuorilla.

B) Ateroskleroosiplakkien kehittyminen. Syöjäsoluista muodostuneiden vaahtosolujen ja lymfosyyttien auttaja-T-solujen (Th1- ja Th2-solujen) vuorovaikutuksena syntyy krooninen tulehdusprosessi. Toiminnaltaan erityyppisten makrofagien ja lymfosyyttien erittämät sytokiinit aiheuttavat sekä tulehdusta edistäviä (IL-1, TNF α , IL-6) että ateroskleroosilta suojaavia vaikutuksia, jotka kohdistuvat muihin suonen seinämän soluihin (**TAULUKKO 3**). Sileäliihassolut vaeltavat suonen keskikerroksesta verihitalekasvutekijän (PDGF) houkuttelevana suonen sisäkerrokseen, jossa ne lisääntyvät ja erittävät solunulkoista väliainetta, joka aiheuttaa sidekudoksen ja sidekudoksen muodostumista plakkisiin. Osa plakeista voi myös merkittävästi kalkkiutua. Tähän prosessiin myötävaikuttaa paikallisesti plakin happamuutta muuttavien hiilihappoanhydraasien, osteopontiinin ja muiden luutyypisten proteiinien ilmentyminen.

C) Epävakaan ateroskleroosiplakin repeäminen ja tromboosi. Syöjäsoluista ja sileäliihassoluista muodostuneiden vaahtosolujen solukuolema aiheuttaa plakin rasva- ja kuolioytimen muodostumisen. Sidekuduskatto peittää tätä leukosyyttien, lipidien ja kuolleiden solujäännösten sekoitusta ja kuolioydyntä. Syöjäsolujen erittämät sytokiinit ja metalloproteiinaasit hajottavat solunulkoista väliainetta (mm. MMP8 ja MMP9), mikä johtaa sidekudosp-lakin heikkenemiseen, kollageenisynteesin vähentymiseen, plakin eroosioon ja repeämiseen. Repeäminen altistaa veren hyytymistekijät kudostekijälle, joka aloittaa hyytymisen. Valtimon seinämästä paljastuva kollageeni ja von Willebrandin tekijä aiheuttavat verihitaleaktivaation sekä trombin muodostumisen. Plakin uudissuonten repeäminen voi johtaa plakinsisäiseen verenvuotoon.

Kliinisesti ateroskleroosi on yleissairaus. Verisuoniston terveyteen vaikuttavat esimerkiksi maksa (rasvoittuminen), sydän (lihaskasvu ja sen peptidit), munuaiset (vajaatoiminta), rasvakudos (lihavuus), lihaskudos (insuliiniresistenssi), umpieritysrauhaset (hormonit) ja suolisto (mikrobiomi). Verisuoniston terveyteen vaikuttavat lisäksi suonen sisäkerros, sen keski- ja ulkokerroksen solut ja suonia ympäröivä rasvakudos sekä niistä imusuonistoon ja verenkiertoon (mm. plakin uudissuoniin) kulkeutuvat säätely- ja riskitekijät (esim. bakteerit ja virukset). Synnynäinen ja hankinnainen immunologinen puolustusjärjestelmä pyrkii suojaamaan myös ateroskleroosin synnyltä. ACAT = asyyli-CoA-kolesteroli-asyylitransferaasi. Muut lyhenteet: ks. **KUVA 1** ja **TAULUKKO 3**.

TAULUKKO 3. Ateroskleroosiin ja -tromboosiin vaikuttavat solut sekä niiden toiminta ja erittämät merkkiaineet.

Solut	Merkitys ja toiminta
Endoteelisolut	Endoteelin toimintahäiriö ja adheesiomolekyylin ilmentyminen syntyy riskitekijöiden ja ox-LDL:n vaikutuksesta. Häiriöön liittyy typpioksidin (NO) tuotannon väheneminen, verisuonien supistuminen (ET-1-pitoisuus suurenee) ja sen hyytymistä estävän vaikutuksen väheneminen (PGI ₂ -pitoisuus pienenee)
Monosyytit	Hakeutuvat pintansa tartuntatekijöiden avulla suonen seinämään siten, että PSGL-1 tarttuu endoteelin P-selektiiniin, Mac-1 (CD11b/CD18) VCAM-1-molekyyliin ja LFA-1 (CD11a/CD18) ICAM-1-molekyyliin. Monosyyttien erilaistuminen ja jakautuminen riippuu kasvutekijöistä (M-CSF).
Makrofagit	Syöjäsolujen muuntumisella vaahtosoluiksi, kyvyllä esitellä plakin antigeeneja T-lymfosyiteille, tuottaa sytokiineja (TNF- α , IL1 β , IL-6, IFN- γ , TGF- β), proteolyttisiä entsyymejä ja kasvutekijöitä on merkitys ateroskleroosin eri vaiheissa
Vahtosolut	Muodostuvat sekä kolesteroliesteritetyistä makrofageista ja sileistä lihassoluista. Täyttyvät eri tavoin muuntuneella tai ox-LDL:llä syöjäreseptorien välityksellä. Vaikuttavat plakin rasvajuovien ja kuoliotyimen syntyyn.
T-solut	Ateroskleroottisissa vaurioissa on sekä CD4- että CD8-positiivisia T-soluja. CD4-positiiviset T-solut aktivoituvat sitoutuessaan makrofagin esittelemään antigeeniin. Th1-soluaktivaation seurauksena niistä erittyvät sytokiineja (esimerkiksi IFN- γ , IL-2, TNF α ja TNF- β), jotka muovaavat tulehdusvastetta
B-solut	B-solut tuottavat vereen vasta-aineita (ab) mm. plakin modifioituneita lipidejä (ab-oxLDL), mikrobeja ja muita antigeeneja vastaan
Sileäliihassolut	Ovat joko synteettisessä tai supistuvassa muodossa. Edellä mainitut jakautuvat ja tuottavat plakkiin soluväliainetta ja jälkimmäiset vaeltavat aterogeneesin aikana plakkiin
Syöttösolut	Mukana mm. uudissuonimuodostuksessa, LDL-partikkelien fuusiossa, vaahtosolujen muodostumisessa ja repeämisessä
Verihiutaleet	Tarttuvat endoteelinalaiseen kollageenin reseptoriin ja erittävät vWF:ää ja muita tekijöitä, jotka vaikuttavat sileäliihassolujen vaeltamiseen intimaan (PDGF) sekä aterotromboosin syntyyn
Punasolut	Hajotessaan kasvattavat rasvaytimen kokoa, ja vapautuva rauta vaikuttaa plakin hapetusapainoon

CD = erilaistumisklusteri, ET-1 = endoteeliini 1, IFN-g = gammainterferoni, IL = interleukiini, M-CSF = makrofagikasvutekijä, ox-LDL = hapettunut LDL, PDGF = verihiiutalekasvutekijä, PGI₂ = prostasykliini, PSGL-1 = P-selektiinin ligandi 1, TGF = transformoiva kasvutekijä, TNF = tuumorinekroositekijä, TxA₂ = tromboksaani A₂, vWF = von Willebrandin tekijä, muut lyhenneet katso **KUVA 1**.

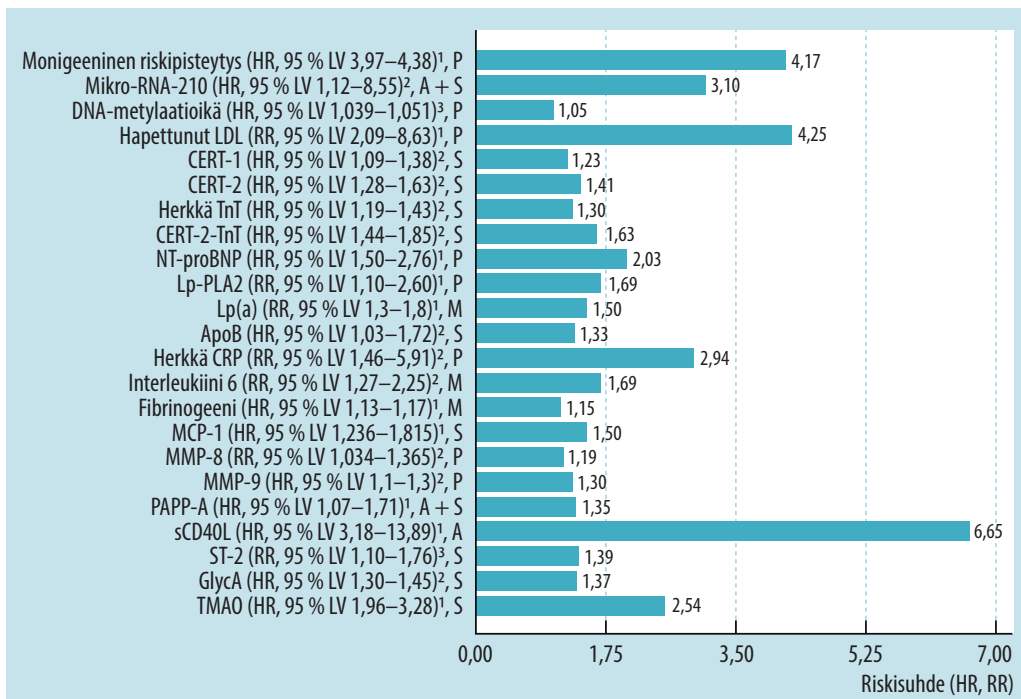
1-pitoisuus ennusti itsenäisesti kuolleisuutta 12 kuukauden seurannassa (RR 2,16).

Metalloproteiinaaseista (MMP) muun muassa MMP-8 ja MMP-9 hajottavat solunulkoista tukiainetta ja osallistuvat plakin sidekudoksen katon heikentämiseen (3,29). MMP-8-pitoisuuden suureneminen 20 μ g/l eli yhden keskihajonnan verran kymmenen seurantaavuoden aikana lisäsi miesten, joilla ei ollut sydän- ja verisuonitautia tutkimuksen alussa, päätetapahtumariskiä noin 15 %. Miesten, joilla oli tutkimuksen alussa oireeton valtimotauti ja suuri MMP-8-pitoisuus, suhteellinen sydän- ja verisuonitautikuoleman RR oli 3,03 (32). Suurentunut MMP-9-pitoisuus liittyy vakavan sepelvaltimotaudin toteamiseen varjoainekuvauksessa. Kymmenen vuoden seurannassa se ennustaa myös kaulasuoniahtaumapotilaiden aivohalvausten sekä sydän- ja verisuonitautien ilmaantuvuuden lisääntymistä (3,29).

Raskauteen liittyvä plasman proteiini A (PAPP-A) on metalloproteiinaasi, joka akti-

voi insuliininkaltaista kasvutekijää (29). Kun potilaiden PAPP-A-pitoisuudet olivat yhdysvaltalaisessa tutkimusaineistossa aluksi pienet tai suuret, olivat sydän- ja verisuonitautitapahtumamäärät kuuden kuukauden kuluessa vastaavasti 7,9 % ja 17 % (23,33). Akuuttia sepelvaltimo-oireyhtymää sairastavien potilaiden tavanomaisten riskitekijöiden ja sepelvaltimotaudin, Tn I:n ja EKG:n ST-segmentin poikkeavuuksien vakioinnin jälkeen PAPP-A-pitoisuus liittyi näistä riippumattomasti sydän- ja verisuonitautitapahtumien ja sydäninfarktin ilmaantuvuuteen vuoden seurannan jälkeen (RR 1,35).

Liukoinen CD40-ligandi (sCD40L). Useiden laajahkojen tutkimusten mukaan plasman sCD40L-pitoisuus ennustaa erityisesti akuuttia sepelvaltimotautia sairastavien tulevia sydän- ja verisuonitautitapahtumia. Sen sijaan tiedot ennustearvosta vakaata sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden osalta ovat ristiriitaisia (29,31,34). sCD40L:ää vapautuu verihiiutaleiden aktivoitumisen yhteydessä. Sen pitoisuus-



KUVA 3. Uusien merkkiaineiden suhteellinen merkitys valtimotautien ennustamisessa. Mukaan on valittu laadullisesti edustavimmat tutkimukset (laaja aineisto ja pitkä seuranta-aika), joiden tilastomalleissa on huomioitu muutkin riskitekijät. Riskiä kuvaavat suhdeluvut ovat suuntaa-antavia eivätkä kliinisesti vertailukelpoisia, koska niiden laskemiseen käytetyt aineistot, tutkimusasetelmat ja päätetapahtumat vaihtelevat tutkimuksittain: ¹sydän- ja verisuonitautitapahtumat, ²sydän- ja verisuonitautikuolleisuus sekä ³kokonaiskuolleisuus. Osa tutkimuksista on meta-analyyssejä (M), osa primaaripreventio- (P) ja osa sekundaaripreventiotutkimuksia (S). A = akuuttia sepelvaltimotautia sairastaneiden tutkimus; RR = risk ratio, riskisuhde; HR = hazard ratio, riskisuhde; 95 % LV = 95 %:n luottamusväli, muut lyhenteet katso **KUVA 1**.

det ennustivat kuuden kuukauden seurannassa infarktin jälkeen sydän- ja verisuonitapahtumariskiä voimakkaimmin mallissa, jossa olivat mukana tavanomaiset riskitekijät, sukurasite, ST-segmentin lasku EKG:ssä sekä hs-TnT- ja hs-CRP-pitoisuudet. Tärkeää on, että vaikka TnT-pitoisuudet jäisivät akuutissa vaiheessa pieniksi, sCD40L-pitoisuuden suurenemisen perusteella voidaan tunnistaa joukko potilaita, joiden sydän- ja verisuonitautiriski on suuri ja jotka mahdollisesti hyötyvät hyytymisen estohoidosta glykoproteiinien IIb ja IIIa reseptorin estäjällä (35).

Liukoinen ST2 (sST2) on IL-1-reseptoriperheen jäsen, joka vaikuttaa aktivoimalla tyypin Th2 auttaja-T-soluja. Yhdysvaltalaisessa väestöpohjaisessa yli 3 000 pieniriskisen henkilön aineistossa sST2-pitoisuus ennusti kokonais- sekä sydän- ja verisuonitautikuolleisuutta (29,33). Vakaata sepelvaltimotautia

sairastavien osalta sST2 ennusti merkitsevästi ja muista riskitekijöistä riippumatta kokonaiskuolleisuutta ja antoi täydentävää ennustearvoa hs-TnT- ja NT-proBNP-arvojen lisäksi.

Trimetyyliamiini-N-oksidi (TMAO). Suoliston mikrobiomi metaboloii ravinnon koliinia ja L-karnitiinia trimetyyliamiiniksi (TMA), ja maksassa flaviinia sisältävät mono-oksidaasit hapettavat TMA:n TMAO:ksi. Laajassa kliinisessä aineistossa henkilöillä, joiden TMAO-pitoisuudet olivat ylimmässä neljänneksessä, oli tavanomaisista riskitekijöistä riippumatta 2,5-kertainen riski saada sydän- ja verisuonitautitapahtuma verrattuna pitoisuuksiltaan alimman neljänneksen potilaisiin (29,36).

Lopuksi

TAULUKKON 2 listattujen riskilaskurien ja **KUVISSA 1** ja **3** esitelyjen uusien merkkiaineiden ta-

Ydinasiat

- ▶ Uusien riskinarviointimenetelmien tavoitteena on parantaa valtimotautien ennustamista, todeta tautiriskit aikaisemmassa vaiheessa ja auttaa jäännös-riskin arvioinnissa.
- ▶ Ateroskleroottisen valtimotaudin ennustetta voidaan täydentää ja suuren riskin potilaiden jäännösriskiä arvioida tarkemmin käyttämällä sopivia merkkiaineita.
- ▶ Hyviä tutkimuksia ovat esimerkiksi plasman herkkä CRP-määritys, TnT- ja NT-proBNP-pitoisuuksien mittaaminen ja CERT-riskipisteytys.
- ▶ Yksilön genomivaihtelun huomioiminen valtimotaudin muiden riskitekijöiden lisäksi parantaa merkittävästi sairastumis-riskin arviointia.
- ▶ Uusia merkkiaineita tarvitaan myös sydän- ja verisuonitautien diagnostiikan ja riskiohjatun hoidon kehittämiseen.

voitteena on valtimotautien ennusteen parantaminen. Tutkimusmenetelmien täytyy olla luotettavia, toistettavia, kliinisesti herkkiä ja tarkkoja sekä kustannustehokkaita. FINRISKI-laskuri on osa Käypä hoito -suositusten riskinarviointia, mutta tavanomaisten riskitekijämallien lisäarvon ylittävistä testeistä on kliinisessä käytössä vähän. Uusia merkkiaineita ei huomioida alan Käypä hoito -suosituksissa. Määritysmenettelyt vaihtelevat, ja koska joistakin merkkiaineista on saatu ristiriitaisia havaintoja, niiden hyödyllisyydestä tarvitaan vielä lisätutkimusta.

Nykyään kliinisessä käytössä on tavanomaisen lipidi- ja muiden testien ohella joukko merkkiaineita, kuten CERT-, hs-CRP-, apo B-, apo A1-, hs-TnT- ja NT-proBNP-testit. Myös geenitieto arkipäiväistyy. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos ja yksityiset terveyspalvelujen tuottajat tarjoavat potilaille monigeenisen riskipisteytyksen perusteella tapahtuvaa valtimotautiriskin arviointia. Tavanomaisen lipidianalyysin, jota käytetään muun muassa dyslipidemioiden luokitteluun (ICD-10-luokitus), ja valtimotautien ennustamisen tarve ei lopu. Uusien menetelmien tavoite on tarkentaa aikaisempia tapoja.

Ateroskleroosi on yleissairaus, johon liittyvä valtimotautiriski määräytyy monien elinten, geenien ja ympäristötekijöiden vuorovaikutuksesta (kuva 2). Nykykäsityksen mukaan yksittäisten merkkiaineiden sijaan yksilön valtimotautiriskiä voidaan parhaiten arvioida käyttämällä riskilaskureita ja useampia toisiaan täydentäviä merkkiaineita, jotka ennustavat perinnöllistä ja metabolista sekä eri elimistä, verisuonen seinämästä ja ympäristötekijöistä johtuvaa systeemistä alttiutta valtimotaudeille. Lääkärin avuksi tarvitaankin vielä kehitteillä olevia potilastietojärjestelmiin liittyviä sähköisiä tulkintapalveluja, terveyshyötyarviointia ja uuden sukupolven riskilaskureita. ■

TERHO LEHTIMÄKI, kliinisen kemian professori, vastaava tutkija (genetiikka ja epigenetiikka), FINCAVAS- ja Young Finns -tutkimukset
Kliininen lääketiede, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto
Fimlab-laboratoriot sekä Sydän- ja verisuonitautien tutkimuskeskus, Tampere

SIDONNAISUUDET
Ei sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA
Seppo Meri

SUMMARY

Atherosclerosis predictors and arterial disease

New methods for predicting atherosclerotic arterial diseases aim to identify their risks earlier and refine the assessment of residual risk in affected patients. Biomarkers for atherogenesis include apolipoprotein B-containing lipoproteins such as fats in LDL particles. Apolipoprotein A1-containing HDL particles have been found to protect against disease. Several inflammatory and immunological factors (sensitive CRP, interleukins) also express the risk of arterial disease. In addition to cholesterol, other lipids (triglycerides, ceramides and phospholipids), cardiac markers (high sensitive troponin T, NT-proBNP), micro-RNAs and gene testing of monogenic high-risk diseases (e.g. FH) are also used to assess disease risk. The risk of disease can be assessed on the basis of risk lipid (CERT) and polygenic risk variant scoring, as well as the combined risk of different risk factors using calculators available for assessing risk of cardiovascular diseases. The aim is to improve the prognosis of arterial diseases.

KIRJALLISUUTTA

1. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011;473:317–25.
2. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, ym. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2129–38.
3. Packard RRS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008;54:24–38.
4. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, ym. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119–31.
5. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
6. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001;104:503–16.
7. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:551–61.
8. Tibaut M, Caprnda M, Kubatka P, ym. Markers of atherosclerosis: part 2 – genetic and imaging markers. *Heart Lung Circ* 2019;28:678–89.
9. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, ym. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33:2261–6.
10. Hernesniemi JA, Lyytikäinen LP, Oksala N, ym. Predicting sudden cardiac death using common genetic risk variants for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2015; 36:1669–75.
11. Vaara S, Tikkanen E, Parkkonen O, ym. Genetic risk scores predict recurrence of acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Genet* 2016;9:172–8.
12. Khera A V, Chaffin M, Aragam KG, ym. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018;50:1219–24.
13. Khera A V, Chaffin M, Zekavat SM, ym. Whole-genome sequencing to characterize monogenic and polygenic contributions in patients hospitalized with early-onset myocardial infarction. *Circulation* 2019;139:1593–602.
14. Inouye M, Abraham G, Nelson CP, ym. Genomic risk prediction of coronary artery disease in 480,000 adults: implications for primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1883–93.
15. Mars NJ, Koskela JT, Ripatti P, ym. Polygenic and clinical risk scores and their impact on age at onset of cardiometabolic diseases and common cancers. *BioRxiv* 2019. DOI:10.1101/727057.
16. Widen E, Ripatti S. Sepelvaltimotauriskin arviointi genomitietoa hyödyntämällä. *Duodecim* 2017;133:776–81.
17. Dimmeler S, Zeiher AM. Circulating microRNAs: novel biomarkers for cardiovascular diseases? *Eur Heart J* 2010;31:2705–7.
18. Raitoharju E, Oksala N, Lehtimäki T. MicroRNAs in the atherosclerotic plaque. *Clin Chem* 2013;59:1708–21.
19. Karakas M, Schulte C, Appelbaum S, ym. Circulating microRNAs strongly predict cardiovascular death in patients with coronary artery disease – results from the large AtheroGene study. *Eur Heart J* 2017; 38:516–23.
20. Levine ME, Lu AT, Quach A, ym. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)* 2018;10: 573–91.
21. Lipid Maps [verkkoisivu]. www.lipidmaps.org.
22. Gao S, Liu J. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and atherosclerotic cardiovascular disease. *Chronic Dis Transl Med* 2017;3:89–94.
23. Koenig W, Khuseyinova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:15–26.
24. Lehtimäki T, Lehtinen S, Solakivi T, ym. autoantibodies against oxidized low density lipoprotein in patients with angiographically verified coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:23–7.
25. Laaksonen R, Ekroos K, Sysi-Aho M, ym. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol. *Eur Heart J* 2016;37:1967–76.
26. Havulinna AS, Sysi-Aho M, Hilvo M, ym. circulating ceramides predict cardiovascular outcomes in the population-based FINRISK 2002 cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:2424–30.
27. Hilvo M, Meikle PJ, Pedersen ER, ym. Development and validation of a ceramide- and phospholipid-based cardiovascular risk estimation score for coronary artery disease patients. *Eur Heart J* 2019. DOI:10.1093/eurheartj/ehz387.
28. Holmes MV, Ala-Korpela M, Smith GD. Mendelian randomization in cardiometabolic disease: challenges in evaluating causality. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:577–90.
29. Tibaut M, Caprnda M, Kubatka P, ym. Markers of atherosclerosis: part 1 – serological markers. *Heart Lung Circ* 2019;28: 667–77.
30. Li H, Liu W, Xie J. Circulating interleukin-6 levels and cardiovascular and all-cause mortality in the elderly population: a meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2017;73:257–62.
31. Tuñón J, Blanco-Colio L, Cristóbal C, ym. Usefulness of a combination of monocyte chemoattractant protein-1, galectin-3, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2014;113:434–40.
32. Tuomainen AM, Nyyssönen K, Laukkanen JA, ym. Serum matrix metalloproteinase-8 concentrations are associated with cardiovascular outcome in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2722–8.
33. Wang J, Tan GJ, Han LN, ym. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. *J Geriatr Cardiol* 2017;14:135–50.
34. Michel NA, Zirlik A, Wolf D. CD40L and its receptors in atherothrombosis-an update. *Front Cardiovasc Med* 2017;4:40.
35. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, ym. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;348:1104–11.
36. Ahmadmehrab S, Tang WHW. Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases. *Curr Opin Cardiol* 2017;32:761–6.