

Joel Nuotio*, Tomi T. Laitinen* ja Markus Juonala

Mistä ero sepelvaltimotaudissa idän ja lännen välillä johtuu?

Sepelvaltimotautisairastavuus ja -kuolleisuus on ollut vuosikymmeniä suurempaa Koillis-Suomessa kuin Lounais-Suomessa (niin sanottu itä-länsiero). Viime vuosikymmeninä työikäisten sepelvaltimotautikuolleisuus on vähentynyt yli 80 %, ja samalla itä-länsierokin on kaventunut. Itäsuomalaisten riski menehtyä sepelvaltimotautiin on kuitenkin edelleen noin viidenneksen suurempi kuin länsisuomalaisten. Itä-länsiero ei ole selitettävissä pelkästään sepelvaltimotaudin tunnetuilla vaaratekijöillä. Yleisesti hyväksyttyä selitystä tälle erolle ei runsaasta tutkimuksesta huolimatta ole onnistuttu löytämään. Todennäköisesti kyseessä ovat joko perinnölliset erot tai vaihtoehtoisesti ympäristön tai käyttäytymisen erot, jotka jo lapsuudessa vaikuttavat peruuttamattomasti aikuisiän sepelvaltimotautiriskiin. Geneettisten tutkimusmenetelmien kehitys tuonee tulevaisuudessa lisätietoa perimän merkityksestä eron taustalla.

Työikäisten kuolleisuus sepelvaltimotautiin on viime vuosikymmeninä vähentynyt huomattavasti Suomessa, Euroopassa ja Yhdysvalloissa. Tästä huolimatta sepelvaltimotauti aiheuttaa edelleen noin joka viidennen kuoleman Suomessa (1). Sepelvaltimotautikuolleisuus oli 1960- ja 1970-luvulla Suomessa maailmanlaajuisestikin poikkeuksellisen runsasta, erityisesti maan itäosissa (2).

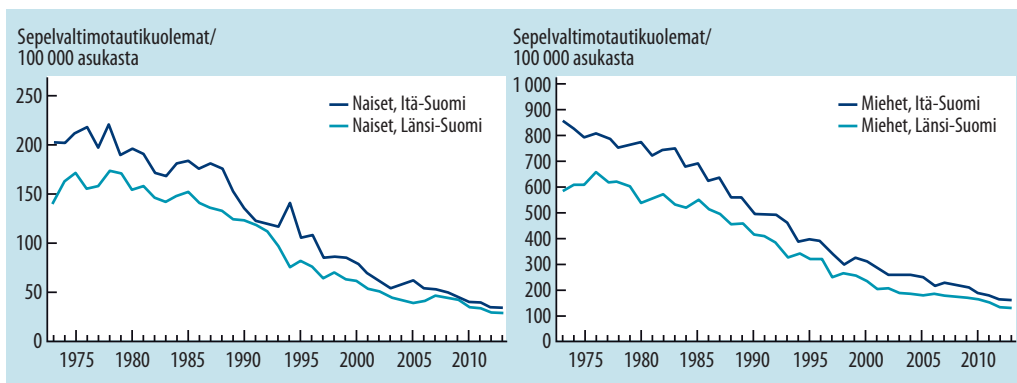
Työikäisten henkilöiden sepelvaltimotautikuolemien määrä on saatu vähenemään 1970-luvun alkuun verrattuna noin viidesosaan (3). Pääosassa tässä menestystarinassa ovat olleet erityisesti merkittävimpien riskitekijöiden vähentämiseen pyrkineet laajat kansanterveyden edistämistoimet, joista kenties tunnetuin on vuonna 1972 aloitettu Pohjois-Karjala-projekti (4). Lisäksi hoitavan lääketieteen kehityksellä, joka käsittää sekä kajoavat että lääkehoidot, on ollut erityisesti viime vuosikymmeninä oma merkittävä osuutensa työikäisten sepelvaltimotautikuolleisuuden vähenemisessä (5).

Suomessa on kuitenkin edelleen todettavissa idän ja lännen tai oikeammin koillisen ja lounaan välinen maantieteellinen jakauma

sepelvaltimotaudin aiheuttamassa kuolleisuudessa ja sairastavuudessa (**KUVAT 1 ja 2**). Tämä itä-länsiero on askarruttanut tutkijoita jo usean vuosikymmenen ajan, mutta sille ei ole onnistuttu löytämään yleisesti hyväksyttyä selitystä. Ilmiö ei ole täysin ainutlaatuinen, vaan alueellisia eroja sepelvaltimotaudin esiintyvyydessä on havaittu muuallakin, muun muassa naapurimaassamme Ruotsissa (6). Itä-länsiero ei rajoitu Suomessa pelkästään sepelvaltimotautiin, vaan esimerkiksi tuki- ja liikuntaelinsairaudet sekä mielenterveyden häiriöt ovat myös yleisempiä Itä- ja Pohjois-Suomessa.

Sepelvaltimotautikuolleisuus Suomessa

Suomessa 1970-luvulla havaittu sepelvaltimotautikuolleisuuden väheneminen oli aluksi suurelta osin selitettävissä väestön verenpaine- ja kolesteroliarvojen pienenemisellä sekä tupakoinnin vähenemisellä (4). Tämän jälkeen kuolleisuus on kuitenkin vähentynyt ennustettua nopeammin, ja kymmenen viime vuoden aikana tapahtuneesta muutoksesta enää kaksi



KUVA 1. Itä- ja Länsi-Suomen 35–74-vuotiaiden naisten ja miesten ikävakioitu sepelvaltimotautikuolleisuus vuosina 1973–2013. Mukailtu viitteestä (3).

kolmasosaa selittyy muutoksilla tärkeimmissä riskitekijöissä eli kolesterolin ja verenpaine- arvoissa sekä tupakoinnissa. Jäljelle jäävä kolmannes selittyy ensisijaisesti muihin riskitekijöihin ja elintapoihin liittyvillä muutoksilla sekä kajoavan hoidon ja sekundaariprevention parantumisella.

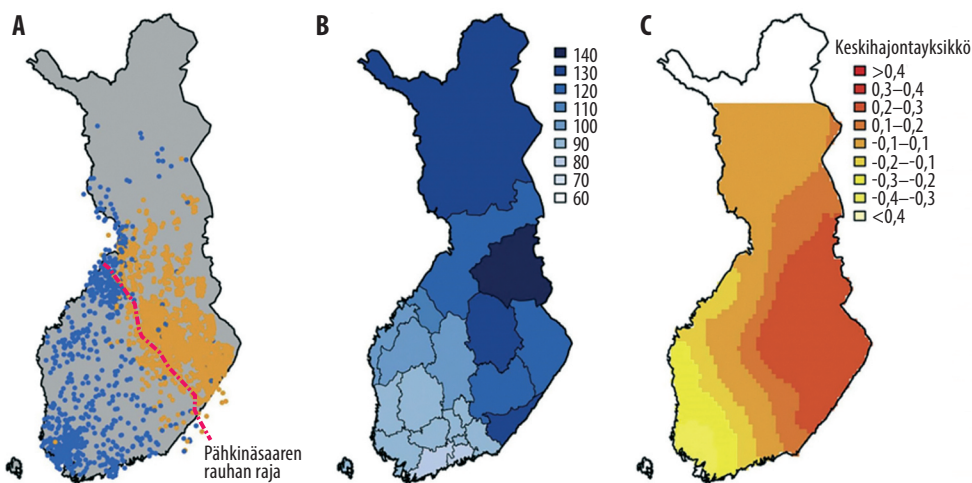
Vielä 1970-luvulla itäsuomalaisten työikäisten miesten sepelvaltimotautikuolleisuus oli 37 % ja naisten 23 % länsisuomalaisia suurempi (3). Vaikka kuolleisuus onkin vähentynyt nopeammin idässä kuin lännessä, itäsuomalaisten miesten riski menehtyä sepelvaltimotautiin on kuitenkin edelleen noin 20 % ja naisten 17 % suurempi kuin länsisuomalaisten (3). Laajan meta-analyysin mukaan elinaikainen altistuminen 1 mmol/l pienemmälle LDL-kolesterolipitoisuudelle liittyy noin 50 % pienempään sepelvaltimotautiriskiin, joten eroa itä- ja länsisuomalaisten välillä voisi karkeasti verrata hieman alle lukeman 0,5 mmol/l eroon LDL-kolesterolipitoisuudessa (7).

Tuloksia tarkasteltaessa on huomioitava myös muuttoliikkeen vaikutukset. Viime vuosikymmeninä Suomessa on tapahtunut varsin laaja muuttoliike idästä länteen, mikä on saattanut osaltaan tasoittaa maantieteellisiä kuolleisuuseroja. Toisaalta muuttoliikkeessä on kuitenkin todennäköisesti tapahtunut valikoitumista, ja idän väestökatoalueilta länteen muuttaneet ovat luultavimmin olleet keskimäärin terveempiä kuin itään jääneet.

Sepelvaltimotaudin tavanomaiset riskitekijät

Erojen sepelvaltimotaudin riskitekijöissä on ajateltu selittävän maantieteellisiä eroja niin sepelvaltimotaudin esiintyvyydessä kuin tautiin liittyvässä kuolleisuudessaakin. Seitsemän maan tutkimuksessa 1960-luvulla todettiin, että työikäisten miesten kokonaiskolesterolipitoisuudet olivat Itä-Suomen tutkimusalueilla selvästi suuremmat kuin Länsi-Suomessa (2). Myöhemmin 1980-luvun alussa FINRISKI-tutkimuksessa havaittiin, että kolesterolin ja verenpaine- arvo olivat Itä-Suomen tutkimusalueilla edelleen suuremmat kuin Länsi-Suomessa (8). Miesten kolesterolipitoisuuksissa ei kuitenkaan enää todettu eroa 2000-luvun alussa, ja naistenkin osalta itä-länsiero pieneni.

Verenpaine- arvoissa alueelliset erot olivat vielä tuolloin nähtävissä, mutta myös ne olivat pienentyneet. Sen sijaan etenkin naisten tupakointi oli yleisempää Länsi-Suomessa. Tuoreimmassa FinTerveys 2017 -tutkimuksessa osoitettiin, että riskitekijöiden osalta myönteinen kehitys oli jatkunut 25 viime vuoden aikana (9). Alueellisia eroja löytyy kuitenkin edelleen. Kokonaiskolesterolipitoisuudet olivat Pohjois-Pohjanmaalla ja Kainuussa muuta maata suuremmat vuonna 2017, ja systoliset verenpaine- tasot olivat korkeimmat Itä- ja Pohjois-Suomessa. Tupakoinnissa ei vuonna 2017 enää ollut itä-länsiero.



KUVA 2. A. Suomen sisäinen geneettinen hienorakenne ja Pähkinäsaaren rauhan raja (39). Kuva pohjautuu FINRISKI-tutkimuksen 1 042 yksilöön, joiden vanhemmat olivat syntyneet alle 80 km etäisyydellä toisistaan pääasiassa ennen 1950-lukua ja joiden perimä analysoitiin 230 000 geenimerkin avulla. Yksilöt on sijoitettu pisteinä kartalle vanhempien syntymäpaikkojen puoliväliin ja jaettu geneettisen hienorakenteensa perusteella kahteen eri värillä kuvattuun ryhmään. Kunkin ryhmän yksilöt ovat keskimäärin geneettisesti samankaltaisempia oman ryhmänsä yksilöiden kuin toisen ryhmän yksilöiden kanssa. B. Ikävakioitu sepelvaltimotaudin ilmaantuvuus väestössä vuosina 2013–2015 (THL:n sepelvaltimotauti-indeksi). Sepelvaltimotaudin ilmaantuvuus on keskiarvoistettu (maan keskiarvo 100) (40). C. Genomilajuisen sepelvaltimotauriskipisteytyksen jakauma Suomessa (40). Geneettinen riskipisteytys esitetään suhteessa keskihajontaan.

Lasten Sepelvaltimotaudin Riskitekijät (LASERI) -seurantatutkimuksen tuoreimmasa kenttätutkimuksessa vuosina 2011–2012 ei todettu itä-länsieroä 34–49-vuotiaiden osallistujien sepelvaltimotauriskitekijöissä (10). Aiemmissa LASERI-tutkimuksen kenttätutkimuksissa vuodesta 1980 lähtien itäsuomalaisten sepelvaltimotauriskitekijät todettiin kuitenkin suuremmiksi kuin länsisuomalaisten (11).

Vaikka erot ovatkin tasoittuneet, itäsuomalaiset tutkittavat ovat kuitenkin vuosikymmenten ajan ehtineet altistua suuremmalle riskitekijäkasaukselle kuin länsisuomalaiset (10). Pitkäaikaisen, kasautuvan riskitekijöille altistumisen tiedetään jouduttavan valtimonkovettumistaudin etenemistä itsenäisesti ajankohtaisista riskitekijöistä riippumatta (12).

Hiljattain LASERI-tutkimuksessa myös havaittiin, että itäsuomalaisilla tutkittavilla oli verenkiertoelimistön kaikukuvauksessa paksumpi kaulavaltimon sisä- ja keskikerros, ja epäedullisia muutoksia on todettu myös sydämen kaikukuvauksessa (13). Ero pitkäaikaisessa riskitekijöille altistumisessa sekä kaikukuvauksella

havaitut erot sydän- ja verisuonitautien esias-teiden osalta ennustavat itäsuomalaisille länsisuomalaisia suurempaa sairastavuusriskiä tulevaisuudessakin. On siis mahdollista, että jonkinasteinen itä-länsiero voi sepelvaltimotaudin osalta säilyä vielä pitkään.

Itä-länsieroä ja sen taustasyitä tutkittiin 1990-luvulla varsin aktiivisesti. FINRISKI-aineistossa arvioitiin, että tupakointi, kohonnut verenpaine, suuri kokonaiskolesterolipitoisuus, pieni HDL-kolesterolipitoisuus, diabetes, lyhyt pituus, lihavuus, sukurasitus ja sosioekonominen tilanne selittivät itäsuomalaisten suuremmasta sepelvaltimotauriskistä enintään 40 % (14).

Seitsemän maan tutkimukseen kuuluneen itä-länsitutkimuksen 25-vuotisseurannassa päädyttiin siihen, että riskitekijöissä (puls-sipaine, diastolinen verenpaine, painoindeksi, kokonaiskolesterolipitoisuus, vitaalikapasiteetti-indeksi, tupakointi ja sydämen syketaajuus) todettavat alue-erot selittivät alle 30 % sydän- ja verisuonitautikuolleisuudessa todetusta itä-länsierosta (15). On kuitenkin mahdollista, että

todellisuudessa riskitekijöiden selitysosuus on edellä esitettyä suurempi väestötutkimuksissa käytettyjen menetelmien vuoksi.

Ei-perinnölliset tekijät

Yksi kiinnostavista sepelvaltimotautikuolleisuuden itä-länsiero mahdollisesti osin selittävistä tekijöistä on David Barkerin esittämä hypoteesi, jonka mukaan monen kansansairauden riskiprofiili muodostuu jo erittäin varhaisessa kehitysvaiheessa, jopa ennen syntymää (16). Hypoteesin mukaan äidin ravitsemus raskauden aikana vaikuttaa syntyvän lapsen sepelvaltimotautiriskiä vielä vuosikymmeniä myöhemminkin.

Vielä vuonna 1959 itäsuomalaiset miehet olivat 1441 miehen tutkimusaineistossa keskimäärin 2,3 cm länsisuomalaisia lyhyempiä, ja tämä pituusero selitti osittain itä-länsiero sepelvaltimotautiin sairastumisessa (17). Huomionarvoista on, että pituusero ennusti sepelvaltimotautiin sairastumista vain lyhyempien miesten osalta. Ylimpään pituustertiiliin kuuluvilla miehillä (pituus ≥ 172 cm) itä-länsiero sepelvaltimotautiin sairastumisessa ei todettu.

Sekä Itä-Suomessa asumisen että siellä syntymisen on osoitettu lisäävän sepelvaltimotautiriskiä. Itä-Suomessa syntyminen on kuitenkin selvästi vahvempi riskitekijä sepelvaltimotautiin kuoleman kannalta kuin pelkkä asuminen idässä (18). On todettu, että Itä-Suomessa syntyneiden mutta Länsi-Suomeen muuttaneiden keski-ikäisten miesten sydänperäisen äkkikuoleman riski oli suurempi kuin Länsi-Suomessa syntyneiden ja että Itä-Suomessa syntyneillä oli vaikeammat tautimuutokset sepelvaltimoissaan (19,20).

Lisäksi jo aiemmin on osoitettu, että pikkulasten sepelvaltimoiden sisäkerros on keskimääräistä paksumpi, mikäli heidän isovanhempansa ovat kotoisin Itä-Suomesta (21). Perinnöllisten tekijöiden merkitystä tukevat myös kuolleisuuserojen pysyvyys läpi vuosikymmenten ja maantieteellisten erojen samankaltaisuus väestön eri osaryhmissä (18).

Itä-Suomen suuren sepelvaltimotautikuolleisuuden syitä on etsitty myös sosioekonomisista tekijöistä, kuten koulutusasteesta ja varallisuudesta, joiden on osoitettu olevan yhteydessä

sepelvaltimotautiriskiä (22,23). Keski-ikäisen väestön koulutustaso ja sosiaalinen asema olivatkin koko 1900-luvun ajan huonommat idässä kuin lännessä, ja alueet poikkesivat toisistaan näiden tekijöiden lisäksi myös kieli- sekä siviilisäätyjakaumiltaan. Näiden rakenne-erojen on kuitenkin ajateltu olleen niin vähäisiä, ettei niitä voida pitää Itä-Suomen lisääntyneen sepelvaltimotautikuolleisuuden pääasiallisina aiheuttajina (18).

Edellä mainittujen tulosten perusteella vaikuttaa siltä, että maantieteellisiä eroja sepelvaltimotautiin esiintyvyydessä ei voida ainakaan täysin selittää sepelvaltimotautin tavanomaisen riskitekijöiden eroilla. Sepelvaltimotauti on syntyvaltaan monitekijäinen, ja nykyään tunnetaan satoja riskitekijöitä, joilla saattaa olla mutkikkaitakin yhteisvaikutuksia keskenään (24). Siksi onkin pyritty selvittämään, voisivatko erot muissa kuin sepelvaltimotautin tavanomaisissa riskitekijöissä selittää itäsuomalaisten suurentunutta tautiriskiä. Monien riskitekijöiden alueellista vaihtelua tunnetaan kuitenkin valitettavan huonosti.

Aiemmin on huomattu, että juomaveden fluoridipitoisuuden jakauma Suomessa on yhtenevä sepelvaltimotautin maantieteellisen jakauman kanssa, ja onkin pidetty mahdollisena, että fluoridin hammasinfektioita vähentävä vaikutus voisi liittyä sepelvaltimotautin esiintyvyyteen (25). Laajassa ruotsalaistutkimuksessa ei kuitenkaan löydetty yhteyttä sepelvaltimotautikuolleisuuden tai -esiintyvyyden ja juomaveden fluoridipitoisuuden välillä (26).

On myös havaittu, että alueiden lämpötilaerot, etenkin kylmyyden osalta, liittyvät sydänperäisten äkkikuolemien esiintyvyyteen (27). Hengitysilman pienhiukkasista on tullut maailmanlaajuisesti merkittävä sepelvaltimotautin riskitekijä (28). Suomessa ilmanlaatu on kuitenkin hyvä ja altistuminen pienhiukkasille on yhä suhteellisen vähäistä asuinpaikasta riippumatta (29). Kaupungistuminen on ollut Suomessa pitkä, jo yli sata vuotta sitten käynnistynyt prosessi, ja kaupunkialueilla asuminen on Länsi-Suomessa Itä-Suomea yleisempää (30). Kaupungistumisen merkitys sepelvaltimotautin kannalta on kuitenkin edelleen epäselvä.

LASERI-tutkimuksessa havaittiin, että maa-

seudulla asuvilla suomalaisilla oli enemmän sepelvaltimotautia ennustavia rakenteellisia muutoksia verenkiertoelimistössään verrattuna kaupungissa asuviin, eivätkä erot selittyneet kokonaan tavanomaisilla riskitekijöillä (31). Laajassa PURE-tutkimuksessa kuitenkin osoitettiin, että vaikka hyvän elintason maissa (mukaan lukien Ruotsi ja Kanada) INTERHEART-pisteytyksellä mitatut riskitekijät olivat suuremmat maaseudulla kuin kaupungissa, ei sydäntapahtumien määrän alueellinen ero ollut merkitsevä (32).

Perinnölliset tekijät

Sepelvaltimotaudin syntyyn ja etenemiseen vaikuttavat ulkoisten riski- ja ympäristötekijöiden ohella myös monimuotoiset geneettiset tekijät (33). Periytyvyyden ajatellaan nykyisin sellittävän noin 40–50 % sepelvaltimotaudin synnystä (34). Osa geneettisestä riskistä välittyy kuitenkin tunnettujen riskitekijöiden kautta, ja ympäristötekijät vaikuttavat myös olennaisesti yksilön riskiin sairastua sepelvaltimotautiin (35).

Tunnetuin sepelvaltimotaudille altistava perinnöllinen sairaus lienee familiaalinen hyperkolesterolemia, joka yleisimmin johtuu LDL-reseptoria koodaavan geenin mutaatioista ja lisää merkittävästi LDL-kolesterolin määrää verenkierrossa (36). Sepelvaltimotauti on kuitenkin etiologialtaan monitekijäinen tauti, ja pääosassa tautitapauksista yksittäisen geenin osuus sairauden ilmaantumiseen on vain muutamia prosentteja tai promilleja (37). Taudin kehittymiseen vaikuttavat useat geenit, mukaan lukien esimerkiksi kaikki kolesteroliaineenvaihdunnan ja verenpaineen säätelyyn osallistuvat geenit. Nämä vaikutukset voivat joko vähentää tai lisätä tautiriskiä.

Itä- ja länsisuomalaisten välisestä geneettisestä erosta on tiedetty jo vuosikymmeniä (38). Tutkimusmenetelmien nopea kehittyminen viime vuosina on kuitenkin tuonut huomattavasti aiempaa tarkempaa tietoa asiasta. Laajassa FINRISKI-aineistoa käyttäneessä tutkimuksessa osoitettiin, että itä- ja länsisuomalaiset eroavat geneettisesti selvästi toisistaan ja ovat jopa

Ydinasiat

- ▶ Sepelvaltimotautisairastavuus ja -kuolleisuus ovat olleet vuosikymmenien ajan suurempia Koillis-Suomessa kuin Lounais-Suomessa.
- ▶ Työikäisten sepelvaltimotautikuolleisuus on pienentynyt Koillis-Suomessa Lounais-Suomea nopeammin viime vuosikymmeninä, ja itä-länsiero on pienentynyt.
- ▶ Eniten sepelvaltimotautikuolleisuutta ovat vähentäneet tunnetuimpien riskitekijöiden vähentyminen sekä hoitavan lääketieteen kehitys.
- ▶ Sepelvaltimotaudin itä-länsiero on edelleen havaittavissa, ja itäsuomalaisten riski menehtyä siihen on noin viidenneksen suurempi kuin länsisuomalaisten.
- ▶ Geneettiset tutkimukset antanevat tulevaisuudessa lisätietoa perimän merkityksestä itä-länsieron taustalla.

yli 80 %:n todennäköisyydellä erotettavissa toisistaan geenien perusteella (KUVA 2) (39).

Geneettinen rajalinja Itä- ja Länsi-Suomen välillä noudattelee varsin tarkasti vuoden 1323 Pähkinäsaaren rauhan rajaa, joka jakoi Suomen alueen Ruotsin ja Novgorodin kesken (KUVA 2 A). Samaa rajalinjaa mukailee myös itä-länsiero sairastavuudessa ja kuolleisuudessa sepelvaltimotautiin.

Geneettisesti monimutkaisten sairauksien, kuten sepelvaltimotaudin, perinnöllistä riskiä voidaan arvioida käyttämällä genomilajuisia assosiaatiotutkimuksia. Niissä tutkitaan koko perimä ja analysoidaan satojatuhansia tai jopa miljoonia geenimerkkejä. Tutkimalla sepelvaltimotautia sairastavien ja terveiden henkilöiden näiden geenimerkkien alleelien jakaumaa voidaan tunnistaa perimän alueita, joissa todennäköisesti on geeni tai geenejä, jotka liittyvät sairauteen. Näiden tulosten pohjalta voidaan muodostaa geneettistä riskiä kuvaavia riskipisteytyksiä.

Tuoreessa tutkimuksessa osoitettiin itäsuomalaisilla olevan länsisuomalaisia enemmän

sepelvaltimotautiriskiin liittyviä geneettisiä riskitekijöitä (KUVA 2) (40). Tulosten perusteella ei kuitenkaan voida suoraan päätellä perimän ja todellisen taudin ilmentymisen yhteyksiä, vaan väestökohtainen geneettinen rakenne saattaa aiheuttaa tuloksiin harhaa. Siten ymmärrys geneettisten riskipisteytysten ja maantieteellisten erojen yhteyksistä on toistaiseksi rajallista ja luotettavien päätelmien tekeminen vaatii vielä jatkotutkimuksia (40).

Myös yksittäisten geenien merkitystä, kuten sepelvaltimotautiriskiä suurentavan apolipoproteiinin E (APOE) $\epsilon 4$ -alleelin yleisyyttä, on tutkittu itä-länsieron mahdollisena taustatekijänä. Tämän alleelin esiintyvyydessä ei kuitenkaan löydetty 1990-luvulla itä-länsiero (41). Myöhemmässä tutkimuksessa kuitenkin osoitettiin, että nuorilla sepelvaltimotautiin menehtyneillä itäsuomalaisilla miehillä APOE $\epsilon 4$ -alleeli oli yleisempi kuin länsisuomalaisilla sepelvaltimotautiin menehtyneillä miehillä, ja vanhemmilla itäsuomalaisilla kyseisen alleelin esiintyminen taas oli länsisuomalaisia miehiä vähäisempää (42). Havaintoa saattaa selittää itäsuomalaisten alleelin kantajien varhainen menehtyminen.

Epigeneettiset tekijät

Perimän toimintaan vaikuttaa myös epigeneettinen säätely, joka tarkoittaa ympäristötekijöiden, kuten ravinnon, stressin ja tupakoinnin vaikutusta geenien toimintaan. Epigeneettiset

säätelymekanismit on viime aikoina yhä enemmän yhdistetty sepelvaltimotautiin (43). Nämä säätelymekanismit voivat periytyä sukupolvien yli, joskin yksilönkehityksen aikaisilla epigeneettisillä ympäristötekijöiden säatelemillä muutoksilla lienee suurempi vaikutus sepelvaltimotaudin kehittymiseen.

Epigeneettisten riskitekijöiden merkitys sepelvaltimotaudin kehittymiselle selviää hiljalleen, mutta on mahdollista, että nämä osin periytyvät geenien ja ympäristötekijöiden monimutkaiset yhteisvaikutukset voisivat selittää myös itä-länsiero.

Lopuksi

On näyttöä siitä, että Itä- ja Länsi-Suomen väestöt poikkeavat varsin selvästi toisistaan joiltakin geneettisiltä ominaisuuksiltaan, ja itäsuomalaisilla on epäilty olevan länsisuomalaisia enemmän sepelvaltimotaudin geneettisiä riskitekijöitä. Toistaiseksi geenitutkimusten tulosten perusteella ei kuitenkaan voida suoraan päätellä näiden perinnöllisten erojen yhteyttä sepelvaltimotautiin.

On myös mahdollista, että itä-länsieron taustalla on ainakin osittain jokin ympäristön tai käyttäytymisen ero, joka jo lapsuudessa vaikuttaa peruuttamattomasti aikuisiän sepelvaltimotautiriskiin. Jäämme odottamaan geenitutkimusten ja käynnissä olevien epidemiologisten seurantatutkimusten jatkotulosten vastauksia näihin oletuksiin. ■

JOEL NUOTIO*, LT, erikoistuva lääkäri
Sydänyksikkö, Satasairaala

TOMI T. LAITINEN*, LT, erikoistuva lääkäri
Sydäntutkimuskeskus, Turun yliopisto

MARKUS JUONALA, LT, professori
TYKS Sisätautien klinikka

*samanarvoinen osuus

VASTUUTOIMITTAJA
Jussi Naukkarinen

SIDONNAISUUDET

Joel Nuotio: Ei sidonnaisuuksia

Tomi Laitinen: Ei sidonnaisuuksia

Markus Juonala: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Sanofi, Boehringer Ingelheim)

KIRJALLISUUTTA

1. Tilastokeskus. Kuolemansyyt 2017. Helsinki: Tilastokeskus 2017. www.stat.fi/til/kssyyt/2017/kssyyt_2017_2018-12-17_kat_001_fi.html.
2. Keys A, Aravanis C, Blackburn HW, ym. Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries. *Acta Med Scand Suppl* 1966;460:1-392.
3. Jousilahti P, Laatikainen T, Salomaa V, ym. 40-year CHD mortality trends and the role of risk factors in mortality decline: the North Karelia project experience. *Glob Heart* 2016;11:207-12.
4. Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, ym. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. *BMJ* 2016;352:i721.
5. Mähönen M, Pietilä A, Havulinna AS, ym. Sepelvaltimotaudin kajoavia toimenpiteitä koskevien rekisteritietojen luotettavuus ja kehityssuunnat 1994-2011. *Suom Lääkäril* 2014;69:1953-8.
6. Rajabi M, Mansourian A, Pilešoj P, ym. Exploring spatial patterns of cardiovascular disease in Sweden between 2000 and 2010. *Scand J Public Health* 2018;46:647-58.
7. 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. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2631-9.
8. Vartiainen E, Laatikainen T, Tapanainen H, ym. Suomalaisten sydän- ja verisuonitautien riskitekijät FINRISKI-tutkimuksessa 1982-2002. *Suom Lääkäril* 2019;74:4009-106.
9. Laatikainen T, Härkänen T, Borodulin K, ym. Sydän- ja verisuonitautien riskitekijät 1992-2017: laskusuunta jatkuu, mutta hidastunut. *Suom Lääkäril* 2019;74:1886-93.
10. Vähämurto L, Pahlkala K, Magnussen CG, ym. Coronary heart disease risk factor levels in eastern and western Finland from 1980 to 2011 in the cardiovascular risk in Young Finns study. *Atherosclerosis* 2019;280:92-8.
11. Juonala M, Viikari JS, Hutri-Kähönen, ym. The 21-year follow-up of the Cardiovascular Risk in Young Finns Study: risk factor levels, secular trends and east-west difference. *J Int Med* 2004;255:457-68.
12. Zhang Y, Vittinghoff E, Pletcher MJ, ym. Associations of blood pressure and cholesterol levels during young adulthood with later cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:330-41.
13. Vähämurto L, Pahlkala K, Magnussen CG, ym. East-west differences and migration in Finland: association with cardiometabolic risk markers and IMT. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Scand J Public Health* 2016;44:402-10.
14. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, ym. Role of known risk factors in explaining the difference in the risk of coronary heart disease between eastern and southwestern Finland. *Ann Med* 1998;30:481-7.
15. Pekkanen J, Manton KG, Stallard E, ym. Risk factor dynamics, mortality and life expectancy differences between eastern and western Finland: the Finnish Cohorts of the Seven Countries Study. *Int J Epidemiol* 1992;21:406-19.
16. Barker DJP, Eriksson JG, Forsén T, ym. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002;31:1235-9.
17. Forsén T, Eriksson J, Qiao Q, ym. Short stature and coronary heart disease: a 35-year follow-up of the Finnish cohorts of the Seven Countries Study. *J Intern Med* 2000;248:326-32.
18. Koskinen S. Miksi kuolleisuus sepelvaltimotautiin on suurempi Itä-Suomessa kuin Länsi-Suomessa? *Suom Lääkäril* 1995;50:3419-28.
19. Tyynelä P, Goebeler S, Ilveskoski E, ym. Birthplace predicts risk for prehospital sudden cardiac death in middle-aged men who migrated to metropolitan area: The Helsinki Sudden Death Study. *Ann Med* 2009;41:57-65.
20. Tyynelä P, Goebeler S, Ilveskoski E, ym. Birthplace in area with high coronary heart disease mortality predicts the severity of coronary atherosclerosis among middle-aged Finnish men who had migrated to capital area: the Helsinki sudden death study. *Ann Med* 2010;42:286-95.
21. Pesonen E, Norio R, Hirvonen J, ym. Intimal thickening in the coronary arteries of infants and children as an indicator of risk factors for coronary heart disease. *Eur Heart J* 1990;11:53-60.
22. Näyhä S. Geographical variations in cardiovascular mortality in Finland, 1961-1985. *Scand J Soc Med* 1989;40:1-48.
23. Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, ym. Socioeconomic status and the 25 x 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women. *Lancet* 2017;389:1229-37.
24. Libby P, Buring JE, Badimon L, ym. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:56
25. Kaipio J, Näyhä S, Valtonen V. Fluoride in the drinking water and the geographical variation of coronary heart disease in Finland. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:56-62.
26. Näsman P, Granath F, Ekstrand J, ym. Natural fluoride in drinking water and myocardial infarction: a cohort study in Sweden. *Sci Total Environ* 2016;562:305-11.
27. Ryti NRI, Mäkiyry EMS, Antikainen H, ym. Risk of sudden cardiac death in relation to season-specific cold spells: a case-cross-over study in Finland. *BMJ Open* 2017;7:e017398.
28. Rajagopalan S, Al-Kindi SG, Brook RD. Air pollution and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2054-70.
29. Air quality in Europe - 2017 report. EEA Report No 13/2017. Kööpenhamina: European Environment Agency 2017.
30. Tervo H, Helminen V, Rehunen A, ym. Onko urbanisaatio maaseudun turmaa? Kaupunkien väestönkasvun vaikutukset erityyppisen maaseudun väestökehitykseen Suomessa ajanjaksolla 1990-2015. *Yhteiskuntapolitiikka* 2018;83:3.
31. Nuotio J, Vähämurto L, Pahlkala K, ym. CVD risk factors and surrogate markers - Urban-rural differences. *Scand J Public Health* 2019. DOI:10.1177/1403494819869816.
32. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, ym. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med* 2014;371:818-27.
33. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, ym. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet* 2010;376:1393-400.
34. Won H-H, Natarajan P, Dobbyn A, ym. Disproportionate contributions of select genomic compartments and cell types to genetic risk for coronary artery disease. *PLoS Genet* 2015. DOI:10.1371/journal.pgen.1005622.
35. Khara AV, Emdin CA, Drake I, ym. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N Engl J Med* 2016;375:2349-58.
36. Trinder M, Li X, DeCastro ML, ym. Risk of premature atherosclerotic disease in patients with monogenic versus polygenic familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:512-22.
37. Khara AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nat Rev Genet* 2017;18:331-44.
38. Guglielmino CR, Piazza A, Menozzi P, ym. Uralic genes in Europe. *Am J Phys Anthropol* 1990;83:57-68.
39. Kerminen S, Havulinna AS, Hellenenthal G, ym. Fine-scale genetic structure in Finland. *G3 (Bethesda)* 2017;7:3459-68.
40. Kerminen S, Martin AR, Koskela J, ym. Geographic variation and bias in the polygenic scores of complex diseases and traits in Finland. *Am J Hum Genet* 2019;104:1169-81.
41. Lehtimäki T, Moilanen T, Viikari J, ym. Apolipoprotein E phenotypes in Finnish youths: a cross-sectional and 6-year follow-up study. *J Lipid Res* 1990;31:487-95.
42. Tyynelä P, Goebeler S, Ilveskoski E, ym. Age-dependent interaction of apolipoprotein E gene with eastern birthplace in Finland affects severity of coronary atherosclerosis and risk of fatal myocardial infarction: Helsinki Sudden Death Study. *Ann Med* 2013;45:213-9.
43. Rizzacasa B, Amati F, Romeo F, ym. Epigenetic modification in coronary atherosclerosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1352-65.