

**PERINTEISTEN RISKITEKIJÖIDEN, GENEETTISEN RISKISUMMAN JA
MENOPAUSSIN YHTEYS NAISTEN SEPELVALTIMOTAUTIIN**

Sara Hokkala

Gerontologian ja kansanterveyden pro
gradu -tutkielma

Liikuntatieteellinen tiedekunta

Jyväskylän yliopisto

Kevät 2021

TIIVISTELMÄ

Hokkala, S. 2021. Perinteisten riskitekijöiden, geneettisen riskisumman ja menopaussin yhteys naisten sepelvaltimotautiin. Liikuntatieteellinen tiedekunta, Jyväskylän yliopisto, Gerontologian ja kansanterveyden pro gradu -tutkielma, 86 s.

Sepelvaltimotauti on monitekijäinen sairaus, jonka kehittymiseen vaikuttavat perinnöllinen alttius, ympäristö ja elintavat. Sepelvaltimotautiin sairastumisessa, kuolleisuudessa sekä riskitekijöissä on sukupuolten välisiä eroja. Estrogeeni suojaa naisia menopausiin saakka, minkä jälkeen naisten riskitekijät usein nousevat ja sepelvaltimotaudin riski kasvaa. Mitä nuorempaan menopausiin koetaan, sitä korkeampi on sepelvaltimotaudin riski. Sepelvaltimotaudin ja menopaussin ajankohdan on aiemmissa tutkimuksissa spekuloitu selittyvän yhteisillä geneettisillä tekijöillä. Tässä pro gradu -tutkielmassa tarkasteltiin sepelvaltimotaudin perinteisten riskitekijöiden, sepelvaltimotaudin geneettisen riskisumman ja menopaussin ajankohdan yhteyttä naisten sepelvaltimotautiin. Lisäksi tutkittiin ensimmäistä kertaa, onko sepelvaltimotaudin geneettinen riskisumma yhteydessä menopaussin ajankohtaan.

Koehenkilöt osallistuivat Finnish Twin Study on Aging (FITSA) -tutkimukseen, jonka alkumittaukset ja -kyselyt toteutettiin vuonna 2000–2001. Otokseen kuului 434 tutkimushetkellä 63–76-vuotiasta kaksosnaista, joita käsitellään tässä tutkielmassa yksilöinä. Tutkittavat ovat antaneet suostumuksensa DNA-näytteeseen, josta tehtiin genomien kartoitus käyttäen Illumina HumanHap610- ja Illumina CoreExome genotyypin muodostusta ja 1000 Genomes -projektin Impute2 v2.3.09 vertailutietoja. Genomianalyysin tietoja käytettiin sepelvaltimotaudin yksilöllisen geneettisen riskin laskemiseen, perustuen 49 310:een geenivarianttia sisältävään sepelvaltimotaudin riskisummaan ja niiden painokertoimiin. Perinteisten riskitekijöiden (LDL-kolesteroli, tupakointi, systolinen verenpaine, vyötärön ympärys ja tyyppi 2 diabetes) lisäksi malleihin sisällytettiin menopaussin ajankohta, hormonikorvaushoidon käyttö sekä koulutuksen kesto ja vapaa-ajan liikunnan määrä. Riskitekijöiden yhteyttä sepelvaltimotaudin sairastavuuteen tarkasteltiin binäärisellä logistisella regressiolla, muodostaen neljä erilaista mallia. Sepelvaltimotaudin geneettisen riskisumman yhteyttä menopaussin ajankohtaan tarkasteltiin kovarianssianalysilla.

Otoksen naisista 12 % (n=53) sairasti sepelvaltimotautia tutkimushetkellä. Pelkästään perinteiset riskitekijät selittivät heikosti sepelvaltimotaudin sairastavuutta, mutta sepelvaltimotaudin geneettinen riskisumma ja menopaussin ajankohta lisäsivät selitystasetta merkittävästi (11,8 % → 21,1 %). Hormonikorvaushoidon käyttö, koulutuksen kesto ja liikunnan lisääminen paransivat selitystasetta edelleen (25,9 %). Lopullisessa mallissa tilastollisesti merkitseviksi muuttujiksi osoittautuivat LDL-kolesteroli, systolinen verenpaine, geneettinen riskisumma, hormonikorvaushoito sekä koulutuksen kesto. Sepelvaltimotaudin geneettinen riskisumma ei ollut merkitsevässä yhteydessä menopaussin ajankohdan kanssa (p=0.280), mutta menopaussin ajankohdan keskiarvo vaihteli lineaarisesti ennako-oletusten mukaisesti, ollen matalin sepelvaltimotaudin korkean geneettisen riskin ryhmässä.

Tämä tutkielma osoitti, että vähäisesti perinteisiä riskitekijöitä omaavien ja tavanomaista sepelvaltimotaudin sairastumisikää nuorempien naisten sepelvaltimotaudin riskiä arvioitaessa on tarpeen huomioida sekä geneettiset tekijät että menopausi ja hormonikorvaushoidon käyttö. Tulosten perusteella on todennäköistä, että sepelvaltimotautia ja menopaussia selittävät osittain jaetut geneettiset tekijät, ja sepelvaltimotaudin geneettisen riskisumman yhteys menopaussin ajankohtaan tulisikin tarkastaa suuremmalla otoskoollla. Naisten sepelvaltimotaudin biologisten erityispiirteiden tutkimus voi auttaa löytämään ja kohdentamaan entistä yksilöllisempiä sepelvaltimotaudin ehkäisy- ja hoitokeinoja.

Asiasanat: sepelvaltimotauti, sepelvaltimotaudin riskitekijät, menopausi, sepelvaltimotaudin geneettinen riskisumma, hormonikorvaushoito

ABSTRACT

Hokkala, S. 2021. The association of traditional risk factors, genetic risk score and menopause with women's coronary artery disease. Faculty of Sport and Health Sciences, University of Jyväskylä, Master's thesis in Gerontology and Public Health, 86 p.

Coronary artery disease is a multifactorial disease, the progress and onset of which are influenced by genetics, environmental factors and lifestyle choices. There are confirmed gender differences in disease onset, mortality and risk factors. Women are protected by estrogen until menopause, thereafter the risk factors usually emerge more rapidly and the disease risk rises. Earlier menopause increases the risk of coronary artery disease. Genetic correlation between the variables has also been revealed, which indicates to potential shared genetic background. This master's thesis studied the association of traditional risk factors, genetic risk score and menopause with women's coronary artery disease morbidity. Furthermore, this thesis studied if the genetic risk score of coronary artery disease is associated with the age of menopause.

The participants of this study took part in the Finnish Twin Study on Aging (FITSA) study, which was conducted in 2000–2001. The study sample consisted of 434 twin women, aged 63–76 at the time of the interviews and examinations. Twins were studied as individuals. Participants have given their consent to use their DNA sample for study purposes. Genomic array was made using Illumina HumanHap610 and Illumina CoreExome platforms and Impute2 v2.3.09 data from 1000 Genomes -project. Genomic information was used to calculate personal genomic risk, based on genetic coronary artery risk score of 49 310 genetic variants. The association between risk factors and coronary artery disease morbidity was analyzed using binary logistic regression models. Models included traditional risk factors (LDL-cholesterol, smoking, systolic blood pressure, waist circumference and type 2 diabetes) and non-traditional risk factors (genetic risk score, age of menopause, use of hormone replacement therapy, years of education and physical exercise habits). The association of genetic risk score and age of menopause was examined using analysis of covariance.

The prevalence of coronary artery disease was 12 % (n=53) in this sample. Traditional risk factors alone offered a relatively low explanation of the morbidity of coronary artery disease. The coefficient of determination increased considerably (11.8% → 21.1%) after adding the genetic risk score and age of the menopause into the model. Adding the adjustive variables (use of hormone replacement therapy, years of education and amount of exercise) increased it further (25.9%). Variables that reached statistical significance in the full model were LDL-cholesterol, systolic blood pressure, genetic risk score, hormone replacement therapy use and years of education. The association of genetic risk score of coronary artery disease and menopause timing was not statistically significant ($p=0.280$), but the mean age of menopause acted as expected, decreasing linearly from low genetic risk group to high genetic risk group of coronary artery disease.

This thesis indicated that genetic risk factors, age of menopause and use of hormone replacement therapy are worthwhile to take into account when estimating the risk of coronary artery disease among fairly healthy older adult women. According to the results, it is likely that coronary artery disease and menopause have partly a shared genetic background. Therefore, the association between genetic risk score of coronary artery disease and the age of menopause should be re-examined with a larger sample size. Efforts in research of women's biological characteristics in coronary artery disease could help to identify high risk groups, find more precise treatments and implement new preventive means.

Keywords: coronary artery disease, coronary artery disease risk factors, menopause, genetic risk score, hormone replacement therapy

KÄYTETYT LYHENTEET

DDR	DNA damage response
FITSA	Finnish Twin Study on Aging
GRS	geneettinen riskisumma
GWAS	genome-wide association study
LDL	low density lipoprotein
mmHg	elohopeamillimetri
mmol/l	millimoolia litrassa

SISÄLLYS

TIIVISTELMÄ

1 JOHDANTO.....	1
2 SEPELVALTIMOTAUTI.....	3
2.1 Sepelvaltimotautikuolleisuus.....	3
2.2 Sepelvaltimotaudin patofysiologia	4
2.3 Sepelvaltimotaudin riskitekijät	6
3 MENOPAUSI.....	10
3.1 Menopausin yhteys sepelvaltimotautiin.....	11
3.2 Menopausi ja hormonikorvaushoito.....	12
3.3 Menopausin ja sepelvaltimotaudin yhteinen geneettinen tausta	14
4 NAISTEN SEPELVALTIMOTAUTI.....	16
4.1 Naisten sepelvaltimotaudin sairaudenkulku	17
4.2 Naisten sepelvaltimotaudin riskitekijöiden erityispiirteet	18
5 SEPELVALTIMOTAUDIN GENEETTINEN RISKISUMMA.....	24
5.1 Sepelvaltimotaudin geneettisen riskisumman kehitys.....	25
5.2 Riskisumman käyttö sairastumisriskin arvioinnissa.....	26
5.3 Geneettisten riskisummien tulevaisuus	27
6 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET	31
7 AINEISTO JA MENETELMÄT	32
7.1 Tutkimusaineisto	32
7.2 Muuttajat	33
7.3 Tilastolliset analyysit.....	37

8 TULOKSET	39
9 POHDINTA.....	45
LÄHTEET	54

1 JOHDANTO

Sepelvaltimotauti on maailmanlaajuisesti yleisin kuolinsyy sekä miehillä että naisilla (Wang ym. 2016). Sepelvaltimotautiin kuolee suomalaisista miehistä joka viides ja naisista joka kuudes (Tilastokeskus 2018). Sepelvaltimotauti ja sydäninfarktit aiheuttavat huomattavia terveydenhuollon kustannuksia yhteiskunnalle (Vartiainen ym. 2018). Vaikka sepelvaltimotaudin kuolleisuus on varsinkin nuoremmassa ikäluokassa laskussa, voidaan arvioida, että väestön ikääntyminen, korkeampi eliniänodote sekä riskitekijöiden yleisyys työikäisten keskuudessa pitävät tautiluvut korkeina myös tulevaisuudessa (Vartiainen ym. 2018). Sepelvaltimotauti on monitekijäinen sairaus, jonka kehittymiseen vaikuttavat perinnöllinen alttius, ympäristö sekä elintavat. Keskeisiä hoidettavissa olevia riskitekijöitä ovat korkeat kolesteroliarvot, korkea verenpaine, tupakointi, keskivartalolihavuus ja diabetes (Manfrini ym. 2020). Riskitekijöiden tehokas ehkäisy ja hoito vaikuttavat sepelvaltimotautiin sairastumisen riskiin sekä kuolleisuuteen (Yusuf ym. 2004), ja vaikutus on huomattava erityisesti suuren perinnöllisen riskin omaavilla henkilöillä (Khera ym. 2016).

Menopausi on yhteydessä naisten sepelvaltimotaudin ja sen riskitekijöiden kehittymiseen (Muka ym. 2016). Estrogeeni suojaa naisia riskitekijöiden kertymiseltä (Yahagi ym. 2015; Sarnowski ym. 2018), mutta myös valtimoiden tulehduksellisilta muutoksilta ja ateroskleroosin kehittymiseltä (Knowlton & Lee 2012). Ennen menopaussia naisten sepelvaltimotaudin riski ja perinteisten riskitekijöiden tasot ovat miehiä huomattavasti vähäisemmät, mutta erot tasoittuvat tai naiset jopa ohittavat miehet riskitekijöiden määrässä ja vaikeusasteessa menopaussin jälkeen (Yahagi ym. 2015). Myös sepelvaltimotaudin piirteissä, sairaudenkulussa ja toipumisessa on havaittu eroja sukupuolten välillä (Heer ym. 2017; Chaudry ym. 2020). Näiden erojen arvellaan osittain johtuvan hormonaalisista ja biologisista eroista (Heer ym. 2017; Taqueti ym. 2017; Waheed ym. 2020).

Monitekijäisten sairauksien ja biologisten ilmiöiden, kuten sepelvaltimotaudin ja menopaussin geneettisellä taustalla on useita DNA:n yhden emäksen muutoksia eli geenivariantteja (Levin & Rader 2020). Koko genomilaajuisissa assosiaatioanalyysissä (GWAS) on selvitetty

tiettyihin sairauksiin yhteydessä olevia geenivariantteja ja pystytty muodostamaan sairauden geneettinen riskiprofiili (Visscher ym. 2017). Vertaamalla ihmisen DNA-näytteestä tutkittua genomitietoa esimerkiksi sepelvaltimotautiin yhteydessä olevien geenivarianttien kanssa voidaan muodostaa sepelvaltimotaudin yksilöllinen geneettinen riskisumma (Levin & Rader 2020). Geneettiseen riskisummaan perustuvan arvion on todettu ennustavan sepelvaltimotaudin ilmenemisriskiä itsenäisesti, mutta myös tarkentavan ennustetta yhdistettynä perinteisiin sepelvaltimotaudin riskitekijöihin (Abraham ym. 2016; Inouye ym. 2018; Elliott ym. 2020; Mars ym. 2020). Riskisumman avulla voidaan tunnistaa suuressa sairastumisriskissä olevat ja hyvin varhaisessa vaiheessa sairastuvat henkilöt aiemmin kuin tavanomaisten kliinisiin riskitekijöihin perustuvien riskilaskurien avulla (Inouye ym. 2018; Khera ym. 2018).

Tämän pro gradu -tutkielman tarkoituksena on tutkia naisten sepelvaltimotaudin perinteisten riskitekijöiden, menopaussin ajankohdan ja sepelvaltimotaudin geneettisen riskisumman yhteyttä sepelvaltimotaudin sairastavuuteen. Lisäksi erillisessä tarkastelussa on sepelvaltimotaudin geneettisen riskisumman ja menopaussin ajankohdan mahdollinen yhteys. Aineistona on Suomalaiseen kaksostutkimukseen perustuva 63–76-vuotiaiden naisten FITSA-kohortti.

2 SEPELVALTIMOTAUTI

Tutkimuskirjallisuudessa käytetään englanninkielisiä termejä cardiovascular disease, coronary artery disease, coronary heart disease, ischemic heart disease, acute coronary syndrome ja heart disease kuvaamaan sepelvaltimotaudin oireita ja diagnooseja. (Sanchis-Gomar ym. 2016). Suomenkielisessä lääketieteellisessä kirjallisuudessa vastaavia yleisesti käytettyjä termejä ovat sepelvaltimotauti, sydäninfarkti sekä sydänlihaskemia (Sydäninfarktin diagnostiikka 2014). Sepelvaltimoiden ahtautuminen ja siitä aiheutuva sydänlihaksen hapenpuute on yleisin taustasy syy kaikille edellä esitetyille termeille. Tässä tutkielmassa käytetään termiä sepelvaltimotauti kuvaamaan tilaa, jossa sydämen valtimoihin on kerääntynyt ahtauttavia muutoksia, ja englanninkielistä kirjallisuutta on tulkittu tämän määritelmän ohjaamana.

2.1 Sepelvaltimotautikuolleisuus

Sepelvaltimotauti on maailman yleisin kuolinsyy (Wang ym. 2016; Kaptoge ym. 2019; Nowbar ym. 2019) selittäen vuosittain 9,1 miljoonaa kuolemantapausta maailmanlaajuisesti, joka on yli 16 % kaikista kuolemista (GHDx 2020). Suomalaisista miehistä noin viidennes ja naisista kuudennes kuolee sepelvaltimotautiin, mutta kuolleisuus on kuitenkin vähentynyt tasaisesti ja merkittävästi viimeisten 40 vuoden aikana, erityisesti työikäisten joukossa (Vartiainen ym. 2018). Suomessa sepelvaltimotautikuolleisuus laski vuosien 1970–2012 välillä 83 % (Jousilahti ym. 2016) ja samankaltainen trendi on nähtävissä myös muissa länsimaisissa valtioissa (Bhatnagar ym. 2016; Sanchis-Gomar ym. 2016). Globaalisti lasku on hieman vähäisempää, noin 22 % viimeisten 20 vuoden aikana (Bots ym. 2017).

Kehittyneissä ja vauraissa maissa sepelvaltimotautikuolleisuuden tasainen vähentyminen johtuu kroonisen ja akuutin taudin hoitomenetelmien kehittymisestä, riskitekijöiden paremmasta hoidosta (Chen ym. 2015) ja elintapojen muutoksista (Jousilahti ym. 2016). Sairaalahoitajaksojen ja lääkemääräysten lisääntyminen on selkeästi yhteydessä sepelvaltimotaudin kuolleisuuden laskuun (Bhatnagar ym. 2016; Sun & Du 2017). Elintapojen suotuisia muutoksia on hieman hidastanut länsimaisissa maissa elävien ihmisten mahdollisuus inaktiiviseen elämäntyyliin ja epäterveellisen ruuan kulutukseen (Nowbar ym. 2019). Monissa

maissa lihavien, vaikeasti lihavien sekä diabeetikkojen määrä kasvaa edelleen (Di Cesare ym. 2016; Peters ym. 2019). Suomessa lihavuuden kasvu on tasoittumassa, mutta kansanterveyden kannalta sekä lihavuuden että kolesterolitasojen tulisi kääntyä selkeään laskuun, jotta niiden aiheuttamat haitat vähenisivät (Borodulin ym. 2015). Tupakoinnin merkittävän vähentymisen katsotaan olevan suurin yksittäinen selittäjä sepelvaltimotaudin kuolleisuuden laskuun sekä Suomessa että muissa kehittyneissä maissa (Borodulin ym. 2015; Peters ym. 2019). Kolmasosa valtimotauteihin kuolleista ja suurin osa nuorena kuolleista asuu kuitenkin matalan ja keskitason toimeentulon valtioissa (Kaptoge ym. 2019), joissa maiden terveydenhuolto ei tarjoa yhtä laadukasta ja nopeaa hoitoa (Kaptoge ym. 2019; Nowbar ym. 2019) ja joissa riskitekijöiden kuorma on usein huomattava ja tupakointi edelleen hyvin yleistä (Djekic ym. 2018; Schultz ym. 2018).

2.2 Sepelvaltimotaudin patofysiologia

Sepelvaltimotauti kehittyy hitaasti pitkän ajan kuluessa. Ateroskleroosin eli valtimoiden seinämäplakin kerääntyminen alkaa valtimon sisäseinämän, intiman, alle kerääntyvistä pääosin kolesterolia sisältävistä lipoproteiineista (Basatemur ym. 2019). Lipoproteiinit ovat pallomaisia partikkeleita, jotka koostuvat kolesterolia ja triglyseridejä sisältävästä ytimeistä ja niiden toimintaa ohjaavasta vapaan kolesterolin, fosfolipidien sekä apolipoproteiinien muodostamasta kuoresta. Lipoproteiini mahdollistaa rasvaliukoisten kolesterolin ja triglyseridien kuljettamisen veressä (Daniels ym. 2009). Jotta lipoproteiini kykenisi tunkeutumaan valtimon seinämän sisään, tulee sen olla kooltaan riittävän pieni sekä omata kuorellaan proteiiniosan apolipoproteiini B (ApoB). Suurin osa tämänkaltaisista lipoproteiineista on LDL (low density lipoprotein) -partikkeleita. (Mach ym. 2020).

Makrofagit eli syöjäsolut pyrkivät poistamaan lipoproteiineja valtimonseinämästä, mutta runsas lipoproteiinien määrä sekä niiden muuntuminen vaikeuttavat tehtävää. Makrofageista muodostuu valtimonseinämään takertuneita kolesterolitäytteisiä vaahtosoluja (Moore ym. 2013). Verisuonien pinnalla oleva matala-asteinen tulehdus edistää makrofagien ja lipoproteiinien valtimonseinämään kiinnittymistä, mutta samanaikaisesti makrofagit ja lipoproteiinit myös aiheuttavat ja ylläpitävät tulehdusta (Basatemur ym. 2019). Sisäseinään

kerääntyneet aineenvaihduntatuotteet muodostavat aterooman, sisäseinän pullistuman, joka edelleen kasvaessaan muodostaa nekroottisista soluista kovemman ytimen ja kalkkitiivistymiä sekä kollageenista ja muuntuneista sileistä sydänlihassoluista suonen sisäisen ”katon” (Shioi & Ikari 2018; Borén ym. 2020). Ateroomat ahtauttavat jo itsessään sepelvaltimoa ja saattavat aiheuttaa oireisen sepelvaltimotaudin, mutta ajan myötä ja aterooman ominaisuuksista riippuen oheneva aterooman katto on myös herkkä repeämiselle (Sakakura ym. 2013).

Sydäninfarktissa aterooman sidekudoskattoon tulee haavauma tai repeämä. Repeämä itsessään voi ahtauttaa valtimoa entisestään. Elimistön puolustusjärjestelmä alkaa myös muodostaa paikalle verihyytymää eli tromboottista massaa (Sakakura ym. 2013). Tukos estää valtimon verenkierron joko kokonaan tai osittain aiheuttaen hapenpuutetta kyseisen valtimon suonittamalle sydänlihaksen alueelle. Hapenpuute eli iskemia aiheuttaa sydäninfarktin oireiston. Infarktin vaurioittaman sydänlihaksen laajuus ja komplikaatioiden, kuten rytmihäiriöiden tai verenpainetasojen epävakauden, vaikeus riippuvat ahtauman sijainnista, sydämen yleisestä toimintakyvystä sekä viiveestä hoidon saamiseen (Heusch & Gersh 2017).

Sydäninfarktissa ahtauman nopea avaaminen eli valtimon riittävän verenkierron palauttaminen on ensisijaisen tärkeää vaurioiden vähentämiseksi. Yleisin hoito on veren hyytymiseen vaikuttava lääkehoito, joka liuottaa sepelvaltimon tromboottista massaa sekä samanaikainen ahtauman mekaaninen avaus pallolaajennuksella. Pallolaajennushoidon (PCI) kehitys viimeisten vuosikymmenten aikana on tehnyt siitä tehokkaimman, ensisijaisen ja nopeimman hoitomuodon akuuttien sepelvaltimotautikohtausten hoidossa (Roffi ym. 2016; Ibanez ym. 2018). Ahtauman avaaminen voi palauttaa verenkierron valtimeen, mutta jonkinasteisia vaurioita on yleensä jo syntynyt, eikä verenvirtaus välttämättä heti palaudu riittäväksi. Sydänlihaksen hapenpuute saa hyvin lyhyessä ajassa aikaan sydänlihassolujen solukuolemaa sekä pienten valtimosuonten toimintahäiriöitä (Ibanez ym. 2018). Osa sydänlihaksen toiminnasta palautuu toipumisprosessin aikana, mutta useimmiten sydänlihakseen jää myös pysyviä toimintahäiriöitä ja infarktin aiheuttama arpi (Pokorney ym. 2012). Sydäninfarktin jälkeisinä pitkäaikaisina komplikaatioina esiintyykin sydämen vajaatoimintaa (Prabhu & Frangogiannis 2016) sekä lisääntynyttä rytmihäiriöherkkyyttä (Bloch Thomsen ym. 2010).

2.3 Sepelvaltimotaudin riskitekijät

Sepelvaltimotaudin keskeisiä riskitekijöitä ovat perinnölliset tekijät eli niin kutsuttu sukurasite, korkeat kolesteroliarvot, korkea verenpaine, diabetes, vähäinen liikunta, keskivartalolihavuus ja tupakointi (Manfrini ym. 2020). Näitä riskitekijöitä kutsutaan myös perinteisiksi riskitekijöiksi. Riskitekijät lisäävät sepelvaltimotautiin sairastumisen riskiä yksin esiintyessään, mutta yhdessä niiden epäedullinen vaikutus korostuu entisestään. Riskitekijät ovat hyvin yleisiä sepelvaltimotautia sairastavilla: vain 8 % kaikenikäisistä sepelvaltimotautipotilaista ei joko sairasta verenpainetauti, hyperkolesterolemiaa, diabetesta tai tupakoi (Manfrini ym. 2020). Kaksostutkimusten mukaan sepelvaltimotaudin perinnöllisyyden arvioidaan olevan noin 40–60 % (Wienke ym. 2001; Zdravkovic ym. 2002). Sepelvaltimotaudin perinnölliset tekijät ovat useimmiten monitekijäisiä eli usean geenin yhteisvaikutuksen kautta periytyviä, mutta myös joitakin yksittäisen geenivirheen kautta altistavia reittejä tunnetaan. Epäedulliset elintavat vahvistavat perinnöllistä alttiutta sepelvaltimotaudille (Khera ym. 2016; Trinder ym. 2020a). Osa perinnöllisestä alttiudesta voi kuitenkin välittyä myös elintapojen kautta (Sillanpää ym. 2021).

Yleisimpiä sepelvaltimotaudin diagnostiikassa tarkasteltuja rasva-arvoja ovat kokonaiskolesteroli, HDL-kolesteroli, triglyseridit sekä LDL-kolesteroli (Mach ym. 2020). Kokonaiskolesteroliarvo kuvaa sekä LDL- että HDL-partikkeleiden sisältämän kolesterolin määrää. HDL-kolesterolilla ei ole aterogeenisiä vaikutuksia, vaan pikemminkin tulehdusta hillitseviä ja aterooman kasvua estäviä mekanismeja (Di Bartolo ym. 2018) ja korkeammat HDL-tasot ovat selkeästi yhteydessä vähäisempään sepelvaltimotaudin riskiin (Mach ym. 2020). HDL-partikkeleiden toimintakyvyssä on kuitenkin vaihtelua, joten pelkkä HDL - kolesterolin määrä ei kerro sen aterokleroosia ehkäisevästä tehosta (Kosmas ym. 2018). Veren triglyseridejä käytetään energiana ja varastoidaan rasvakudokseen. Ne kuljetetaan pääasiassa suurimpien lipoproteiinien sisällä (VLDL ja IDL), joista suurin osa ei kykene tunkeutumaan valtimoiden intimaan (Nordestgaard & Varbo 2014). LDL-kolesteroli on rasva-arvoista yleisimmin käytetty sepelvaltimotaudin riskitekijä (Wadhera ym. 2016; Mach ym. 2020), koska valtimoiden intimaan kerääntyy pääasiassa LDL-partikkeleita ja niiden sisältämää kolesterolia (Basatemur ym. 2019; Borén ym. 2020). Euroopan kardiologisen yhdistyksen suositusten mukaan LDL-kolesterolin tulisi olla vähintään alle 3mmol/l, mutta riskiryhmillä, kuten

sepelvaltimotautipotilailla ja useita sepelvaltimotaudin riskitekijöitä omaavilla henkilöillä, tavoite on huomattavasti tiukempi, jopa alle 1,4 mmol/l (Mach ym. 2020).

Tupakointi on sepelvaltimotaudin merkittävä riskitekijä ja riski lisääntyy tupakointivuosien ja kumulatiivisen annoksen kasvaessa, mutta myös sekä lopetettu että vähäinen tupakointi lisäävät riskiä (Ding ym. 2019). Yksilö- ja väestötasolla tehokkain keino onkin tupakoinnin aloittamisen ehkäiseminen kokonaan. Tupakointi korostaa myös muiden sepelvaltimotaudin riskitekijöiden haitallista vaikutusta, kuten veren kolesteroliarvoja, muuntamalla LDL-kolesterolia aterogeenisemmäksi ja vähentämällä terveyden kannalta suotuisaa HDL-kolesterolia (Ambrose & Barua 2004). Tupakoinnin sisältämät kemialliset yhdisteet vaikuttavat verisuonien mukautumiskykyyn, ylläpitävät matala-asteista tulehdusta ja edistävät haitallisten partikkeleiden takertumista valtimoiden pintaan (Ambrose & Barua 2004).

Euroopan kardiologisen yhdistyksen suositus systoliselle verenpaineelle on alle 140 mmHg ja diastoliselle alle 90 mmHg molemmille sukupuolille (Williams ym. 2018), mutta sepelvaltimotautia sairastavilla ja iäkkäillä tätäkin matalammat verenpaineen tavoitetasot ovat perusteltuja (Bundy ym. 2017; Williams ym. 2018). Suositukset eivät määrittele verenpainearvojen alarajaa, mutta sekä matalien että korkeiden systolisten ja diastolisten verenpainearvojen on kuitenkin todettu olevan itsenäisesti yhteydessä kuolleisuuteen ja valtimotauteihin muodostaen J-käyrän (Vidal-Petiot ym. 2016; Böhm ym. 2018; Flint ym. 2019). Systolinen verenpaine on diastolista verenpainetta tarkempi sepelvaltimotaudin riskin indikaattori, etenkin ikääntyneillä, koska systolinen verenpaine jatkaa usein nousuaan korkeaan ikään saakka, kun taas diastolinen verenpaine alkaa useimmiten valtimoiden jäykistymisestä johtuen laskemaan keski-ikä ylityksen jälkeen (Izzo ym. 2000; Kannel 2000). Systolinen verenpaine ennustaa kuolleisuutta ja valtimotaudin riskiä paremmin kuin diastolinen verenpaine (Kannel 2000; Kario ym. 2016; Flint ym. 2019). Pitkäaikainen korkea verenpaine heikentää valtimoiden mukautumiskykyä ja sydämen toimintakykyä (Nwabuo & Vasan 2020) sekä lisää valtimoiden oksidatiivista stressiä, matala-asteista tulehdusta ja vaikuttaa epäedullisesti elektrolyyttien aineenvaihduntaan (Rosendorff 2007).

Diabeteksessa veren glukoosipitoisuuden säätely on häiriintynyt haiman insuliinituotannon puutteen tai heikentyneen erityksen vuoksi. Tyypin 1 diabeteksessa haiman insuliinin tuotanto lakkaa kokonaan, useimmiten lapsuuden tai nuoruuden aikana. Tyypin 1 diabetes on osin periytyvä, mutta puhkeamisen kaikkia syitä ei vielä tunneta (DiMeglio ym. 2018). Tyypin 2 diabeteksessa kehon kudosten, kuten lihas-, maksa-, ja rasvakudosten kyky käyttää insuliinia hyväkseen on heikentynyt eli sairastuneelle on kehittynyt insuliiniresistenssi (Ormazabal ym. 2018). Tyypin 2 diabeteksen kehittymiseen vaikuttavat suurelta osin elintavat, mutta myös perintötekijöillä on vaikutusta. Noin 75 % suomalaisista diabeetikoista sairastaa tyypin 2 diabetesta (Tyypin 2 diabetes 2020), ja sen ilmaantuvuus on kasvanut sepelvaltimotaudin riskitekijöistä eniten, jopa 77 % kymmenen vuoden sisällä (Koski ym. 2015). Tyypillisesti tyypin 2 diabeetikoilla on jo ennen diabeteksen diagnosointia muita sepelvaltimotaudin riskitekijöitä. Metabolinen oireyhtymä eli ylipaino, erityisesti keskivartalolihavuus, lipidiaineenvaihdunnan häiriöt sekä korkea verenpaine edeltävät sokeriaineenvaihdunnan häiriötä (Tuomi ym. 2014). Diabeteksen aiheuttama sokeriarjojen vaihtelu ja insuliiniresistenssi vaikuttavat valtimoiden endoteelin toimintaan lisäämällä valtimoiden supistumista, tulehdusta sekä veren hyytymisherkkyyttä (Beckman ym. 2002).

Suomalaisesta väestöstä noin 72 % miehistä ja 63 % naisista on painoindeksiin perustuen ylipainoisia (Lundqvist ym. 2018). Painoindeksi lasketaan jakamalla paino pituuden neliöllä. Suomalaista hoitoa ja diagnostiikkaa ohjaavan Käypä Hoito -suosituksen (Lihavuus 2020) mukaan normaalipaino sijoittuu välille 18–25 kg/m² ja ikääntyneillä normaalipainon yläraja on korkeampi, 29 kg/m². Painoindeksi ei ota huomioon kehon koostumuksen vaihtelua, mutta väestötasolla se kuvaa painoon liittyvien sairauksien riskien ilmaantumisesta hyvin (Lihavuus 2020). Keskivartalolihavuus lisää sepelvaltimotaudin riskiä myös normaalipainoisilla (De Koning ym. 2007; Lassale ym. 2018) ja on vahvemmassa yhteydessä sepelvaltimotaudin riskiin kuin painoindeksi (Peters ym. 2018) tai vastaavien rasvavarastojen kertyminen muualle kehoon (Yusuf ym. 2005; Marinou ym. 2010). Kohtuullisen alavartalorasvan on todettu jopa liittyvän parempaan rasva-aineenvaihduntaan (Karpe & Pinnick 2014). Toisaalta, vain noin kuudella prosentilla painoindeksin mukaan lihaviksi luokitelluista ei ole samanaikaista keskivartalolihavuutta (Lassale ym. 2018). Suomessa sekä kansainvälisesti käytetyimmät vyötärönympäryksen tavoitearvot ovat miehillä 94 cm ja naisilla 80 cm, joiden ylittyessä terveydelliset riskit alkavat kasvaa. Huomattavan vyötärölihavuuden raja on miehillä 102 cm

ja naisilla 88 cm (Marinou ym. 2010; Lihavuus 2020). Keskivartalolihavuus on yhteydessä huonompiin lipidiarvoihin, metaboliseen oireyhtymään sekä diabetekseen, mutta myös ateroskleroosin kehittymiseen vatsaontelorasvan tulehdusta ylläpitävän vaikutuksen sekä suuremman kehonmassan vaativien hemodynaamisten muutosten, kuten korkean verenpaineen ja sydämen kuorman kautta (Marinou ym. 2010).

3 MENOPAUSI

Menopausilla tarkoitetaan ajankohtaa, jolloin naisen munasarjojen toiminta hiipuu, kuukautiskierto loppuu ja näitä ylläpitävän naishormonin eli estrogeenin tuotanto vähenee (Sarri ym. 2015). Estrogeeni on yleisesti käytetty yhteisnimitys useille hormoneille, joista hormonikierron ja menopaussin kannalta tärkein on estradioli (Miller ym. 2019). Menopaussin ajankohdaksi määritellään viimeiset kuukautiset, kun kuukautisia ei ole ollut lainkaan viimeisten 12 kuukauden aikana. Tämän jälkeen nainen on postmenopausaalinen. Menopaussin lähestyessä kuukautiskierto usein harvenee ja menopausia ennakoiva, perimenopausaalinen, vaihe voi kestää useita vuosia (Nelson 2008; Sarri ym. 2015). Monet naiset kokevat menopaussin ja perimenopaussin aikana fyysisiä ja psyykkisiä oireita, joista yleisimpiä ovat limakalvojen kuivuus, uneen liittyvät häiriöt, mielialan vaihtelut ja ahdistuneisuus sekä vasomotoriset oireet, kuten kuumotus, kuumat aallot ja ihon punoitus (Santoro ym. 2015). Menopausi jaotellaan usein luonnolliseen ja kirurgiseen menopausiin. Luonnollisessa menopausissa estrogeenin erityis hiipuu kehon käynnistämänä ja kirurgisessa menopausissa munasarjojen poisto lopettaa estrogeenin tuotannon (Nelson 2008). Tutkimuskirjallisuudessa yleisimmin käytetty raja-arvo ennenaikaiselle menopausille on 40 vuotta ja varhaiselle menopausille 45 vuotta. Yli 45-vuotiaana koettu menopausi luetaan useimmiten tavanomaiseksi ajankohdaksi (Shuster ym. 2010; Faubion ym. 2015; Anagnostis ym. 2019; Mishra ym. 2019).

Luonnollisen menopaussin ajankohtaan vaikuttavat geneettiset tekijät, demografiset tekijät, lisääntymiseen liittyvät tekijät sekä elintavat (Gold ym. 2013; Hyvärinen ym. 2021). Menopaussin ikähaarukka on globaalisti 46–52 vuotta (Schoenaker ym. 2014), ollen köyhissä maissa matalampi kuin esimerkiksi Suomessa ja muissa kehittyneissä maissa, joissa menopaussin keski-ikä on 50–51 vuotta (Luoto ym. 1994; Pakarinen ym. 2010; Mishra ym. 2017; Costanian ym. 2018; Peters & Woodward 2018). Menopaussin ajankohta näyttää olevan nousemassa, eli nuoremmat ikäluokat kokevat menopaussin myöhäisemmällä iällä kuin vanhemmat (Park ym. 2018; Gottschalk ym. 2020). Ammatin sekä korkeamman koulutuksen ja tulotason on joissakin tutkimuksissa löydettykin olevan yhteydessä myöhäisempään menopausiin (Canavez ym. 2011; Schoenaker ym. 2014). Luonnollisen menopaussin

ajankohta on perinnöllinen. Kaksos- ja perhetutkimuksen mukaan geneettiset tekijät selittävät menopaussi-ään vaihtelusta noin 40–60 % (Snieder ym. 1998; Treloar ym. 1998; Van Asselt ym. 2004; Murabito ym. 2005; Morris ym. 2011). Sekä varhainen että hyvin myöhäinen menopaussi on voimakkaammin periytyvä kuin tavanomainen menopaussin ajankohta (Morris ym. 2011). Elintapa- ja ympäristötekijöistä menopaussia voimakkaimmin varhaistavia tekijöitä ovat alipainoisuus ja tupakointi (Zhu ym. 2018a; Zhu ym. 2018b), ja ylipaino on yhteydessä myöhäisempään ajankohtaan (Schoenaker ym. 2014).

Menopauksilla on laaja-alaisia vaikutuksia naisten elimistöön. Varhainen menopaussi altistaa osteoporoosille (Fistarol ym. 2019), kun taas myöhäinen menopaussi lisää rinta-, kohtu- ja munasarjasyöprien riskiä (Ossewaarde ym. 2005; Zhang ym. 2019). Syöpäriskistä huolimatta varhaisen menopaussin kokeneilla on lyhyempi eliniänodote verrattuna tavanomaisen tai myöhäisen menopaussin kokeneisiin naisiin (Gong ym. 2016; Muka ym. 2016; Sarnowski ym. 2018; Zhang ym. 2019), koska varhaisen menopaussin kokeneet naiset sairastuvat tyypillisesti aikaisemmin sydän- ja verenkiertosairauksiin (Muka ym. 2016).

3.1 Menopaussin yhteys sepelvaltimotautiin

Sepelvaltimotaudin ja menopaussin ajankohdan yhteyttä on tutkittu vuosikymmeniä, ja tulokset ovat olleet pääosin samansuuntaisia; menopaussin jälkeen naisten sepelvaltimotaudin riski kasvaa ja varhainen menopaussi lisää riskiä entisestään (Muka ym. 2016; Ley ym. 2017; Shen ym. 2017b ; Yang ym. 2017). Sepelvaltimotaudin muut riskitekijät huomioiden varhaisen menopaussin kokeneilla naisilla on noin 30–50 % suurempi riski sairastua sepelvaltimotautiin kuin myöhäisemmän menopaussin kokeneilla naisilla (Muka ym. 2016; Ley ym. 2017; Peters & Woodward 2018; Honigberg ym. 2019). Varhainen kirurginen menopaussi lisää sepelvaltimotaudin riskiä jopa 87 % korkeammaksi verrattuna tavanomaiseen aikaan luonnollisen menopaussin kokeneisiin naisiin (Honigberg ym. 2019). Sepelvaltimotaudin riskin yhteyttä menopaussiin on esitetty myös progressiivisesti etenevänä, siten että riski sairastua sepelvaltimotautiin kasvaa noin 3 % jokaista varhaisemman menopaussin vuotta kohden ja voimakkain yhteys on varhaisimman menopaussin ryhmässä (Shen ym. 2017b; Zhu ym. 2019a). Melko pienien otoskokojen tutkimusten mukaan sepelvaltimoiden

varjoainekuvauksella tarkasteltu ateroskleroosin määrä tai ahtaumien hankaluus ei ollut yhteydessä menopaussin ajankohtaan (Savonitto ym. 2016), mutta sydäninfarktista toipuminen oli huomattavasti heikompaa varhaisen menopaussin kokeneilla naisilla riippumatta iästä tai riskitekijöistä (Savonitto ym. 2018). Vähäisemmän kaulavaltimon ateroskleroosin määrän on kuitenkin löydetty olevan yhteydessä myöhäisempään menopaussin ajankohtaan (Joakimsen ym. 2000) sekä estrogeenikorvaushoidon käyttöön (Joakimsen ym. 2000; Stöckl ym. 2014). Toisaalta sepelvaltimotauti ja sen riskitekijät saattavat myös selittää varhaista menopaussia (Kok ym. 2006; Costanian ym. 2018; Zhu ym. 2019b). Korkeat kolesteroliarvot ja korkean sepelvaltimotaudin riskipistemäärän omaavilla naisilla on huomattavasti suurempi riski kokea varhainen menopaussi kuin matalammat riskitekijät omaavilla naisilla (Kok ym. 2006), ja ennen 35:tä ikävuotta sairastettu sepelvaltimotautitapahtuma lisää varhaisen menopaussin riskiä (Zhu ym. 2019b). On arveltu, että sepelvaltimotauti ja sen riskitekijät voisivat vaikuttaa munasarjojen mikroverenkiertoon ja tätä kautta hormonitoimintaan sekä varhaisempaan menopaussiin (Kok ym. 2006).

3.2 Menopaussi ja hormonikorvaushoito

Menopaussin hormonikorvaushoito tarkoittaa naisen vähenevän estrogeenitason osittaista korvaamista estrogeenivalmisteella, jota voidaan annostella suun kautta tabletteina tai iholle geelinä, laastarina tai suihkeena. Estrogeenikorvaushoidolla on samankaltaisia hyötyjä ja haittoja kuin menopaussin ajankohdan vaihtelulla. Hormonikorvaushoidon mahdolliset hyödyt liittyvät muun muassa sydänsairauksiin (Nudy ym. 2019), luun terveyteen (Levin ym. 2018) sekä hermorappeumasairauksiin, kuten Alzheimerin ja Parkinsonin tautiin (Song ym. 2020b). Yleisimmin esille tuodut mahdolliset haitat puolestaan liittyvät laskimotukosten ja syöpien lisääntyneeseen riskiin (Davey 2018).

Hormonikorvaushoidon ja sydänsairauksien yhteyden on todettu olevan monimutkainen ja haastava tutkimuskohde. Vuosituhannen vaihteessa toteutetun laajan postmenopausaalisen hormonikorvaushoidon ja sydänsairauden yhteyksiä tutkineen RCT-tutkimuksen (Women's Health Initiative, WHI) mukaan postmenopausaalisten naisten hormonikorvaushoito lisäsi naisten sydäntapahtumia (Manson ym. 2013). Toisessa kokeellisessa tutkimuksessa todettiin

samanaikaisesti, että hormonikorvaushoito lisäsi myös syvälaskimotukosten riskiä (Grady ym. 2002). Tutkimusten jälkeen hormonikorvaushoidon käyttö laski rajusti koko maailmassa (Manson ym. 2013). Jälkianalyysit WHI-tutkimuksesta ovat selvittäneet, että nuoremmat ja lähempänä menopaussin ajankohtaa hormonikorvaushoidon aloittaneet eivät kokeneet haittavaikutuksia, vaan pikemminkin heidän sydäntautien riskiprofilinsa hyötyivät lääkityksestä, kun taas yli 60-vuotiaina ja useita vuosia menopausaalaisena olleilla naisilla aloitettu hormonikorvaushoito oli yhteydessä suurempaan sairastumisriskiin (Chester ym. 2018). Myös uudempien tutkimusten mukaan lähellä menopaussin ajankohtaa aloitetulla hormonikorvaushoidolla on myönteinen vaikutus sepelvaltimotautiriskiin ja eniten hormonikorvaushoidosta hyötyvät varhaisen menopaussin kokevat naiset (Mikkola ym. 2015; Hodis ym. 2016; Miller ym. 2019; Oliver-Williams ym. 2019).

Hormonikorvaushoitoa ei kuitenkaan virallisesti suositella tavanomaisen menopaussin kokeneilla käytettäväksi sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisyyn, vaan lyhytaikaiseksi menopaussin oireita lievittäväksi lääkkeeksi (De Villiers ym. 2013; Gersh & Lavie 2020; Lee ym. 2020). Suomessa kuitenkin suositellaan ennen aikaisen menopaussin kokeville naisille hormonikorvaushoidon käyttöä tavanomaiseen vaihdevuosi-ikään saakka ja naiset saavat hormonikorvaushoidosta myös Kela -korvauksen. Hoidon perusteena on sydänsairauksien ja osteoporoosin riskin vähentäminen (Oksjoki ym. 2020).

Terveysten kannalta hyödyllisimmästä hormonikorvaushoidon annoksesta ja kestosta ei ole konsensusta. Hyödyt ja haitat ovat hyvin yksilöllisiä, riippuen esimerkiksi käyttäjän iästä, sairauksista, sairauksien riskitekijöistä, menopaussin ajankohdasta sekä hormonikorvaushoidon aloituksen ajankohdasta (Oliver-Williams ym. 2019; Shufelt & Manson 2021). Eri hormonivalmisteet ja annostelureitit näyttävät myös vaikuttavan riskiin hieman eri tavalla (Shufelt & Manson 2021). Havainnoivien tutkimusten perusteella näyttää siltä, että lähellä menopaussin ajankohtaa aloitettu, pitkäaikainen hormonikorvaushoito saattaa pienentää valtimotaudin riskiä (Oliver-Williams ym. 2019), mutta WHI-tutkimuksen jälkeen hormonikorvaushoidon annos-vastesuhdetta todentavia laajoja kokeellisia tutkimuksia ei ole juurikaan ollut (Shufelt & Manson 2021).

3.3 Menopauassin ja sepelvaltimotaudin yhteinen geneettinen tausta

Menopaussilla ja sepelvaltimotaudilla on todennäköisesti osittain yhteinen geneettinen tausta. Voimakkaan sepelvaltimotaudin sukurasitteen omaavilla naisilla on suurempi riski kokea varhainen menopausi kuin naisilla, joilla ei ole sepelvaltimotaudin sukurasitetta (Zhu ym. 2019a). Sepelvaltimotautiin ennen menopausia sairastuvilla naisilla on todennäköisesti myös varhainen menopausi (Zhu ym. 2019b) ja huomattavasti suurempi sepelvaltimotaudin sukurasite, mutta vähemmän riskitekijöitä, kuten tupakointia ja diabetesta kuin postmenopausaalaisesti sairastuneilla naisilla. (Yihua ym. 2017; Zhu ym. 2019b). Naisten sydäntapahtuma on kuitenkin todella harvinainen ennen menopausia. Esimerkiksi yli 177 000 naisen otoksessa vain noin 0,6 % koki sydäntapahtuman ennen menopausia (Zhu ym. 2019b).

Menopauassin ajankohtaan yhteydessä olevia geenivariantteja on selvitetty koko genomin laajuisissa GWAS-tutkimuksissa, ja uusien varhaisen menopauassin riskisumma sisältää 56 geenivarianttia (Sarnowski ym. 2018). Sepelvaltimotaudin ja sydänperäisen kuoleman riski kasvaa sen mukaan mitä suurempi varhaisen menopauassin geneettinen riski naisella on, riippumatta sepelvaltimotaudin riskitekijöistä (Sarnowski ym. 2018). Nämä samat geenivariantit esiintyvät myös miehillä, mutta eivät ole yhteydessä sepelvaltimotautiin, mikä viittaa siihen, että sepelvaltimotaudin geneettinen tausta on osin riippuvainen sukupuolesta. Mendelistisesti satunnaistetussa analyysissä (mendelian randomization study) ei kuitenkaan löydetty varhaisen menopauassin olevan kausaalisesti yhteydessä sepelvaltimotaudin sairastavuuden kanssa (Sarnowski ym. 2018). Analyysissä verrattiin varhaisen menopauassin geenivarianttien yhteyttä sepelvaltimotaudin riskiä lisääviin geenivariantteihin tilastollisesti satunnaistettuna, mikä antaa geneettiseen riskiin perustuvan, sekoittavista tekijöistä vapaan tuloksen (Sarnowski ym. 2018). Analyysin tulos voi kuitenkin olla epäluotettava, koska vahva pleiotropia saattaa vääristää tämänkaltaisen analyysin tuloksia (Bowden ym. 2015; Sarnowski ym. 2018) ja analyysi sisältää vain geneettisen riskisumman merkitsevässä yhteydessä olevat geenivariantit (Bulik-Sullivan ym. 2015).

Menopauassin ajankohdan ja sepelvaltimotaudin riskin välistä geneettistä yhteyttä on tarkasteltu myös kytkentäepätasapainopistemääräregressio (LDSC, linkage disequilibrium score

regression) -menetelmällä (Sarnowski ym. 2018). Menetelmällä voidaan vertailla menopaussin ajankohdan ja sepelvaltimotaudin riskin yhteyttä käyttämällä koko genomin tietoa (Bulik-Sullivan ym. 2015). Menopaussin ja sepelvaltimotaudin välillä todettiin geneettinen korrelaatio; varhaisen menopaussin geneettinen alttiuden kasvaessa myös sepelvaltimotaudin geneettinen riski suureni (Sarnowski ym. 2018). Yhteyden syyksi on arveltu geneettistä pleiotropiaa, jossa sama geeni vaikuttaa kahteen tai useampaan säätelyreittiin ja voi vaikuttaa ihmisen ominaisuuksiin, kuten sairastumiseen, usealla tavalla (Gratten & Visscher 2016). Samat geenivariantit vaikuttavat todennäköisesti siis sekä menopaussin ajankohtaan että naisten sepelvaltimotaudin syntyyn eri reittien kautta (Sarnowski ym. 2018).

DNA:n korjausvasteet (DNA damage response pathway, DDR) ovat merkittävä tekijä sekä menopaussin että sepelvaltimotaudin taustalla (Day ym. 2015; Shah ym. 2019). Noin kaksi kolmasosaa menopaussiin liitetystä geenivarianteista liittyy DNA:n korjausvasteeseen (Day ym. 2015; Sarnowski ym. 2018), eli ne luultavasti määrittävät myös menopaussin ajankohtaa (Laven ym. 2016). DNA-korjausvasteet vaikuttavat myös verisuonien ateroskleroosin syntyyn sekä ateroomien rakenteeseen (Shah ym. 2019). Pelkästään DNA:n korjausvasteisiin liittyvät menopaussin ajankohdan geenivariantit eivät kuitenkaan olleet yhteydessä sepelvaltimotaudin sairastavuuteen tai kuolleisuuteen, mutta analyysi ei todennäköisesti ulotu runsaslukuisiin heikossa yhteydessä oleviin korjausvasteen variantteihin (Sarnowski ym. 2018).

4 NAISTEN SEPELVALTIMOTAUTI

Sepelvaltimotauti on naisten yleisin ei-tarttuva tauti ja kuolinsyy sekä Suomessa että globaalisti (Wang ym. 2016; Tilastokeskus 2018). Sukupuolten välillä on huomattavia eroja sepelvaltimotaudin sairastavuudessa ja riskitekijöiden yleisyydessä sekä kehitymisessä. Naiset sairastuvat sepelvaltimotautiin noin 10 vuotta ja kuolevat noin 8 vuotta myöhemmin kuin miehet (Bots ym. 2017; Tilastokeskus 2018). Yli 50-vuotiaista suomalaisista naisista 7 % sairastaa sepelvaltimotautia, kun vastaava luku miehillä on 14 % (Vartiainen ym. 2018). Erojen on ajateltu suurelta osin selittyvän estrogeenin sepelvaltimotaudin ja riskitekijöiden kehitymiseltä suojaavalla vaikutuksella (Feldman 2020). Tärkeimpiä estrogeenin sepelvaltimotautia ehkäiseviä mekanismeja on sen vaikutus typpioksidin tuotantoon, mikä vaikuttaa verisuonien kykyyn laajentua ja supistua toimintojen kannalta oikea-aikaisesti, mukautuen elimistön muuhun toimintaan (Fredette ym. 2018). Estrogeeni hillitsee myös LDL-kolesterolin ja sitä voimakkaasti lisäävän PCSK9-entsyymin tasoja veressä (Persson ym. 2012), vaikuttaa LDL-kolesterolin aterogeenisiin ominaisuuksiin (Ghaffari ym. 2018) sekä valkosolujen kiinnittymiseen valtimoseinämiin (Liu ym. 2019). Estrogeenilla on myös oksidatiivista stressiä ja tulehduksellisia sytokiineja hillitsevä vaikutus, mikä puolestaan vaikuttaa verisuonien pinnan sekä sydänlihassolujen korjausmekanismeihin ja tulehdusreaktioihin (Knowlton & Lee 2012).

On kuitenkin viitteitä siitä, että työikäisten naisten riskitekijöistä etenkin lihavuus ja diabetes olisivat jopa hieman yleistyneet (Peters ym. 2019; Lindström ym. 2018, Mosca ym. 2011) ja että työikäisten naisten sepelvaltimotaudin kehityssuunta ei olisi myönteinen (Ford ym. 2007; Towfighi ym. 2009). Lisäksi menopaussin jälkeen naisten riskitekijät usein kohoavat miehiä huomattavasti korkeammiksi (Peters ym. 2019). Naisten verisuonisairauksien erityispiirteiden selvittäminen ja hoitomenetelmien kehittäminen onkin useissa yhteyksissä esitetty yhdeksi tämän vuosituhannen tutkimukselliseksi haasteeksi (Maas ym. 2011; Mosca ym. 2011; Yahagi ym. 2015; Waheed ym. 2020).

4.1 Naisten sepelvaltimotaudin sairaudenkulku

Sepelvaltimotaudin ja sydäninfarktin oireilussa, komplikaatioissa ja toipumisessa on eroja sukupuolten välillä sekä eri ikäryhmissä. Naisten sydäninfarktin oireista puuttuu rintakipu useammin kuin miehillä (Canto ym. 2012), ja erityisesti nuorilla naisilla on huomattavasti useammin rintakivuton sydäninfarkti kuin miehillä tai vanhemmilla naisilla (Canto ym. 2012; Khan ym. 2013). Jopa yksi viidestä nuoresta sydäninfarktin saaneesta naisesta ei oireile rintakivulla (Khan ym. 2017). Sydäninfarktin sairaalakuolleisuus on suurempaa alle 65-vuotiaiden, ei rintakipuoireilevien naisten keskuudessa kuin vastaavalla miesryhmällä, mutta vanhemmissa ikäryhmissä yhteys on kuitenkin käänteinen: rintakipuoireettomien miesten kuolleisuus on suurempaa kuin naisten. (Canto ym. 2012).

Sepelvaltimoiden pallolaajennustoimenpiteet onnistuvat nykyään yhtä hyvin molemmilla sukupuolilla, mutta toimenpiteen jälkeinen heikompi selviytyminen ja komplikaatiot ovat yleisempiä naisten joukossa (Heer ym. 2017; Chaudry ym. 2020). Sydäninfarktin jälkeen naiset kokevat enemmän uusia sydäntapahtumia ja aivoinfarkteja kuin miehet. Suomalaisessa otoksessa ja kolmen vuoden seurannassa naisten sydäninfarktista selviytyminen oli 9 % heikompaa kuin miehillä. Naisten korkeampi ikä selittää osittain heikompaa selviytymistä (Piironen ym. 2017), mutta naisten sydäninfarktista selviytyminen on todettu 20 % heikommaksi myös iästä huolimatta (Heer ym. 2017). Jälkiseurannassa naiset saavat herkemmin vuotokomplikaatioita (Chaudry ym. 2020) sekä uusia infarkteja kuin miehet (Heer ym. 2017). Naisilla on myös suurempi riski kuolla ja saada sydäninfarkti kuin miehillä, jos sepelvaltimotauti on jo pitkälle edennyt eli ahtaumat ovat yli 50 % suonien läpimitasta (Manfrini ym. 2020).

Syiksi naisten suurempaan komplikaatioiden määrään on arveltu valtimoiden pienempää kokoa ja endoteelin erilaista toimintaa sekä lääkeaineiden vaikutuksen suurempaa vaihtelua naisen elimistössä (Heer ym. 2017). Toimenpiteiden aikaiset komplikaatiot, kuten kuolemat, aivoinfarktit ja vuodot, ovat kuitenkin vähentyneet muun muassa välineiden ja tekniikan kehittymisen sekä turvallisempien suonireittien käytön kautta (Chaudry ym. 2020). Sydäninfarktin yhteydessä arvioitu ahtaumien rakenne, tromboottinen massa, tulehdustekijät

tai suoneen asennettavan metalliverkkoputken eli stentin paraneminen eivät eronneet sukupuolten välillä (Guagliumi ym. 2014). Naisten äkillisen sydäninfarktin hoidon saamisessa on kuitenkin pidempi viive (Pilgrim ym. 2015; Ibanez ym. 2018) sekä puutteellisempi hoidon kokonaisuus kuin miehillä (Ibanez ym. 2018).

Naisilla ei-ahtauttavat sepelvaltimosairaudet ja -tapahtumat ovat huomattavasti yleisempiä kuin miehillä (Mehilli & Presbitero 2020; Waheed ym. 2020). Ei-ahtauttavat koronaarisairaudet aiheuttavat myös sydänlihaksen hapenpuutetta ja sydäninfarktin, mutta eri syystä kuin plakkiahtaus. Ei-ahtauttavia sepelvaltimotapahtumia voivat aiheuttaa spontaani dissekaatio eli itsestään alkava valtimon repeämä, sepelvaltimoiden tromboottiset muutokset eli hyytymämassan kertyminen valtimoihin ilman repeämää sekä sepelvaltimospasmit eli valtimon supistumisesta johtuvat valtimoiden virtauksen häiriöt (Waheed ym. 2020). Myös yli 80 % takotsubokardiomyopatioista ilmenee postmenopausaalisilla naisilla. Takotsubokardiomyopatia on sydäninfarktin lailla oireileva ja sydänlihaksen toimintahäiriötä aiheuttava, usein henkisen järkytyksen aiheuttama sydänlihashalvaus (Mehilli & Presbitero 2020). Erojen syyksi arvellaan hormonitoiminnan vaihtelua, yleisempää tulehdusta ylläpitävien autoimmuunisairauksien sairastavuutta, raskausajan vaikutusta sekä stressin ja psyykkisten tekijöiden erilaista säätelyä (Waheed ym. 2020). Takotsubosyndrooman kohdalla myös postmenopausaalista sympaattisen hermoston korkeampaa aktivaatiota ja pienten valtimoiden herkempää spasmialttiutta arvellaan osatekijäksi (Mehilli & Presbitero 2020).

4.2 Naisten sepelvaltimotaudin riskitekijöiden erityispiirteet

Kolesteroli. Naisten ja miesten keskimääräiset kolesteroliarvot poikkeavat toisistaan suurimman osan eliniästä (Peters ym. 2019). Karkeasti kuvailtuna LDL- ja kokonaiskolesteroliarvot ovat naisilla matalammat noin 50 ikävuoteen saakka, jonka jälkeen naisten arvot kohoavat miehiä korkeammiksi. HDL-kolesterolitaso on naisilla puolestaan korkeampi kuin miehillä, kunnes jälleen noin 50 ikävuoden jälkeen ero tasoittuu (Peters ym. 2019; Yi ym. 2019). Naisten veren rasva-arvojen muutos alkaa menopausista ja yhteys menopausin ja kolesteroliarvojen välillä näyttää olevan itsenäinen (Anagnostis ym. 2015; de Kat ym. 2017; Wang ym. 2018). Ikä ja elintavat vaikuttavat huomattavasti muutoksen

suuruuteen (de Kat ym. 2017; Ambikairajah ym. 2019a). Varhaisen menopaussin kokeneilla naisilla kolesterolitasot eivät muutu yhtä jyrkästi, mikä saattaa liittyä parempiin solutason kompensatiomekanismeihin (de Kat ym. 2017). Menopaussin jälkeen naisten lipidiprofiili muuttuu kokonaisuudessaan epäedullisempaan suuntaan (Anagnostis ym. 2015), mutta erityisesti sepelvaltimotaudin riskiin yhteydessä olevat muutokset, kuten pienet LDL-partikkelit ja apolipoproteiini B, lisääntyvät (Wang ym. 2018). Huomionarvoista on, että menopaussin jälkeen suurin osa naisista ylittää suositeltavan LDL-kolesteroliarvon ylärajan selkeästi (Ambikairajah ym. 2019a), mikä lisää naisten sepelvaltimotaudin riskiä merkittävästi (Wang ym. 2018).

Estrogeenin vaikutus rasva-aineenvaihduntaan on todennäköinen syy naisten kolesterolitasojen nousulle menopaussin aikana sekä sen jälkeen (Palmisano ym. 2018). Estrogeenilla on keskeinen tehtävä lihasten, rasvakudoksen ja maksan lipidiaineenvaihdunnassa (Palmisano ym. 2017). Tätä tukee se, että verinäytteistä mitattu estrogeenin lasku on yhteydessä samanaikaiseen kokonaiskolesterolin ja LDL-kolesteroliarvon nousuun (Verhoeven ym. 2009) ja terveillä menopausaalisilla naisilla matala-annoksinen estrogeenikorvaushoito parantaa lipidiprofiilia verrattuna lumelääkkeeseen (Casanova ym. 2015).

Tupakointi. Tupakointi on sepelvaltimotaudin kannalta vaarallisempaa naisille kuin miehille (Huxley & Woodward 2011; Manfrini ym. 2020). Tupakoivilla naisilla on 25 % suurempi riski sairastua sepelvaltimotautiin kuin miehillä, vaikka miehet tupakoivat keskimääräisesti enemmän (Huxley & Woodward 2011). Tupakoivilla naisilla on myös yli nelinkertainen riski sairastua kuin tupakoimattomilla naisilla (Pirie ym. 2013). Naisilla jo vähäinen päivittäin poltettujen savukkeiden määrä nostaa sepelvaltimotaudin riskiä hyvin jyrkästi, mutta lopettamisesta on merkittävää hyötyä kaikenikäisenä (Pirie ym. 2013).

Tupakointi on myös selkeästi yhteydessä varhaisempaan menopaussiin (Oboni ym. 2016; Whitcomb ym. 2018; Zhu ym. 2018a). Tupakoinnin kesto on menopaussia vahvemmin määrittävä tekijä kuin esimerkiksi poltettujen savukkeiden määrä (Zhu ym. 2018a), mikä korostaa pitkän ajan altistuksen merkitystä. Tupakoitsijat ja entiset tupakoitsijat kokevat varhaisen menopaussin huomattavasti todennäköisemmin kuin tupakoimattomat naiset

(Whitcomb ym. 2018; Zhu ym. 2018a) ja tupakointi myös vahvistaa naisten varhaisen menopaussin yhteyttä sepelvaltimotaudin riskiin (Zhu ym. 2019a). Tarkat syyt naisten tupakoinnin, sepelvaltimotaudin ja menopaussin yhteyksien mekanismeista ovat vielä epäselviä, mutta todennäköisesti tupakointi laskee naisten estrogeenitasoja (Huxley & Woodward 2011) sekä nostaa androgeenitasoja (Zhu ym. 2018) ja naisten elimistö saattaa myös tuottaa tupakoinnin tuloksena enemmän haitallisia yhdisteitä kuin miesten (Zhu ym. 2018a).

Verenpaine. Työikäisillä naisilla on usein miehiä matalammat verenpainetasot, mutta ikääntyessä ero kääntyy päinvastaiseksi (Laatikainen ym. 2018; Peters ym. 2019); suomalaisista työikäisistä naisista 33 % ja eläkeikäisistä naisista 82 % on hypertensiivisiä, kun vastaavat luvut miehillä ovat 48 % ja 79 % (Laatikainen ym. 2018). Korkeille verenpainetasoille altistuminen saattaa lisätä naisten sepelvaltimotaudin riskiä enemmän kuin miesten (Boggia ym. 2011; Hermida ym. 2013). Verenpainearvojen seurantalutkimuksessa naiset hyötyivät enemmän matalammista verenpainetasoista kuin miehet; sepelvaltimotaudin riskiä vähentäväksi tavoitearvoiksi saatiin naisille päivällä 125/80 mmHg ja yöllä 110/65 mmHg ja miehille vastaavasti 135/85 ja yöllä 120/70 (Hermida ym. 2013).

Naisten verenpainetasot nousevat iän myötä (Laatikainen ym. 2018), mutta menopaussin jälkeen verenpaineen trendi alkaa nousta jyrkemmin kuin aikaisemmin (Taddei 2009). Vaikka naisten verenpaineen nousu sijoittuu menopaussin läheisyyteen, menopaussin itsenäistä yhteyttä ei ole pystytty selkeästi todistamaan (Taddei 2009; Tikhonoff ym. 2019). Tutkimuksissa naisilla on jopa todettu olevan matalammat verenpaineet menopaussin jälkeen kuin sitä ennen (de Kat ym. 2017) tai minkäänlaista itsenäistä yhteyttä ei ole löydetty (Matthews ym. 2009; Appiah ym. 2015). Tutkimista vaikeuttaa sekä verenpaineen että menopaussin monitekijäinen tausta ja erityisesti iän (Tikhonoff ym. 2019) sekä painoindeksin (Shen ym. 2019) merkittävä vaikutus. Yhteyttä on kuitenkin etsitty, koska menopausiin ja verenpaineeseen liittyy mahdollinen biologinen mekanismi eli estrogeenin osallisuus valtimoiden mukautuvuuden, verenpainetta säätelevän hormonaalisen järjestelmän sekä suolatasapainon ylläpitämisessä (Tikhonoff ym. 2019). Estrogeeni myös tukee naisten immuunipuolustusta ja hillitsee matala-asteista tulehdusta, mikä voi ehkäistä verenpaineen nousua (Song ym. 2020a).

Diabetes. Diabetes lisää naisten sepelvaltimotaudin riskiä enemmän kuin miesten (Huxley ym. 2006; Manfrini ym. 2020). Tyypin 2 diabetesta sairastavilla naisilla on noin 50 % suurempi riski (Huxley ym. 2006) ja tyypin 1 diabetesta sairastavilla naisilla kaksinkertainen riski sairastua sepelvaltimotautiin kuin miehillä, joilla on vastaavat riskitekijät (Huxley ym. 2015). Myös sepelvaltimoiden varjoainekuvauksella tarkasteltuna diabetesta sairastavien naisten sepelvaltimotauti on hankalampi kuin miesten (Manfrini ym. 2020). Tämä voi johtua osaltaan siitä, että diabetesta sairastavilla naisilla myös muut riskitekijät, kuten LDL-kolesteroli ja verenpaineaset, ovat korkeammat kuin diabeetikkomiehillä sekä ei-diabeetikkonaisilla (Huxley ym. 2006). Varhainen menopausi lisää tyypin 2 diabetekseen sairastumisen riskiä (Appiah ym. 2014; L. Shen ym. 2017a; Muka ym. 2017; Anagnostis ym. 2019), siten että varhaisen menopausin kokevilla on 32 % suurempi (Brand ym. 2013) tai jopa kolminkertainen (Muka ym. 2017) riski sairastua diabetekseen kuin tavanomaisen menopausin kokevilla naisilla. Lähellä menopausin ajankohtaa aloitettu hormonikorvaushoito voi vähentää diabeteksen esiintyvyyttä varhaisen menopausin kokevien keskuudessa (Stuenkel 2017). Diabeteksen ja menopausin välisen yhteyden tutkimusta hankaloittaa runsas sekoittavien tekijöiden määrä: kaikissa tutkimuksissa yhteyttä ei ole löytynyt tai muut elintavat ovat selittäneet diabeteksen ilmenemisen (Lee ym. 2013; Qiu ym. 2013). Naisilla, jotka sairastavat diabetesta jo ennen menopausia ei sen sijaan ole suurentunutta riskiä varhaisempaan menopausiin (Brand ym. 2015).

Sekä sepelvaltimotaudin että diabeteksen uskotaan liittyvän menopausiin naisten hormonitasojen ja -toiminnan vaihtelujen kautta (Huxley ym. 2015; Karvonen-Gutierrez ym. 2016). Hormonitasojen vaihtelu saattaa aiheuttaa naisille enemmän ajoittaisia korkeita verensokeriarvoja sekä -heilahteluja kuin miehillä (Huxley ym. 2006, 2015). Estrogeenin vähäinen määrä on yhteydessä heikompaan glukoositasapainoon sekä vähäisempään insuliinin erittymiseen (Godsland 2005; Karvonen-Gutierrez & Kim 2016). Menopausin jälkeiseen sokeriaineenvaihduntaan voivat vaikuttaa myös testosteronin lisääntyminen ja sitä sitovien proteiinien väheneminen, rasvankudoksen lisääntyminen ja kerääntyminen keskivartaloon (Karvonen-Gutierrez & Kim 2016).

Lihavuus ja keskivartalolihavuus. Lihavuus ja erityisesti keskivartalolihavuus ovat vahvasti yhteydessä sepelvaltimotaudin riskiin molemmilla sukupuolilla (De Koning ym. 2007). Naisten

kehon rasvavarastot sijoittuvat miehiä useammin alavartaloon, lantion ja jalkojen alueelle, kun miehillä rasvaa alkaa jo nuoresta kerääntyä herkemmin keskivartalon alueelle (Moreira-Pais ym. 2020). Tämä ero kuitenkin tasoittuu iän myötä, ja keski-iän jälkeen ja erityisesti menopausaalisessa iässä naisten rasvamassa kasvaa koko kehossa ja keskivartalolihavuus yleistyy. Ainoastaan jalkojen rasvamassa vähenee hitaasti iän mukana (Janssen ym. 2015; Ambikairajah ym. 2019b; Bonaccorsi ym. 2019). Menopausin ja naisten kehon koostumuksen yhteyttä tukee myös se, että alipainoisuus on yhteydessä varhaiseen menopausiin (Szegda ym. 2017; Zhu ym. 2019a) ja suurempi painoindeksi ja rasvamassa ovat yhteydessä myöhäisempään menopausiin (Karvonen-Gutierrez & Kim 2016).

Itsenäisen yhteyden löytäminen näin monitekijäiseen tapahtumaan on kuitenkin osoittautunut hankalaksi (Ambikairajah ym. 2019b; Greendale ym. 2019). Lisäksi saattaa olla, että ikääntyvillä naisilla painoindeksin ja painon muutokset olisivat yhdistettävissä lähinnä ikääntymiseen ja elintapoihin, mutta keskivartalorasvan kertyminen sen sijaan menopausista johtuviin hormonaalisiin tekijöihin (Karvonen-Gutierrez & Kim 2016). Vyötärön ympäryksen mittaaminen kuvaakin parhaiten naisten kehon koostumuksen muutoksia menopausaalisessa iässä, koska painoindeksi tai kokonaispainon muutos eivät ota huomioon rasvavarastojen sijaintia ja usein samanaikaisesti pienenevää lihasmassaa (Karvonen-Gutierrez & Kim 2016; Greendale ym. 2019). Selkein yhteys naisten menopausaalisesta keskivartalolihavuudesta ja menopausin ajankohdan välillä on saatu tarkoilla sisäelin- ja ihonalaisrasvaa mittaavilla DXA- ja MRI-menetelmillä. Keskivartalorasva lisääntyy keskimäärin 10 % menopausin jälkeen (Karvonen-Gutierrez & Kim 2016).

Todennäköinen mekanismi rasvavarastojen ja menopausin välillä liittyy estrogeeniin ja estrogeenireseptoreihin, jotka vaikuttavat rasvavarastojen muodostamiseen ja purkamiseen (Palmisano ym. 2017), ruokahalun säätelymekanismien ylläpitoon, elimistön aineenvaihduntajärjestelmiin sekä rasvakudoksen tulehduksellisiin prosesseihin (Lizcano & Guzmán 2014). Estrogeenitasojen vähentyminen (Palmisano ym. 2017) ja testosteronitasojen nouseminen (Janssen ym. 2015) menopausin aikana ja jälkeen, saattaa aiheuttaa naisten vartalon mallin muutoksen kohti miehille tyypillisempää keskivartalolihavuutta (Karvonen-Gutierrez & Kim 2016).

Psyykkiset tekijät. Masennusta sairastavilla naisilla on suurempi riski sairastua sepelvaltimotautiin kuin miehillä, joilla on vastaavat riskitekijät tai ei-masentuneilla naisilla (Shah ym. 2014; O'Neil ym. 2016). Masennus lisää naisten sepelvaltimotaudin riskiä noin kolminkertaiseksi (O'Neil ym. 2016). Myös sepelvaltimoiden varjoainekuvauksella tarkasteltuna alle 55-vuotiailla masennusta sairastavilla naisilla on todettu olevan enemmän valtimoplakkia kuin ikäisillään naisilla tai masennusta sairastavilla miehillä (Shah ym. 2014). Naiset ovat myös herkempiä sairastumaan masennukseen ja kokemaan ahdistusta sepelvaltimodiagnoosin jälkeen kuin miehet (Wang ym. 2020). Yleisesti masennuksen ajatellaan vaikuttavan sepelvaltimotaudin riskiin masentuneiden epäedullisten elintapojen kautta, mutta elintavat eivät ole kuitenkaan selittäneet yhteyttä kokonaan (Shah ym. 2014; O'Neil ym. 2016). On ehdotettu, että masennus vaikuttaisi sepelvaltimotaudin kehittymiseen naisten hormonitoiminnan, kortisolitasojen, aivolisäkkeen toiminnan ja tulehduksellisten prosessien tai jopa geneettisen yhteyden kautta, mutta näitä syitä on tutkittu vain vähän (O'Neil ym. 2016).

Naisten lisääntymiselimistöön liittyvät tekijät. Raskausmyrkytys, raskausajan diabetes ja munasarjojen monirakkulaoireyhtymä ovat nykytiedon mukaan sepelvaltimotaudin riskitekijöitä (Muka ym. 2016; Gunning & Fauser 2017; Wu ym. 2017; McKenzie-Sampson ym. 2018). Raskausmyrkytyksestä kärsineellä naisella on kaksinkertainen riski sairastua sepelvaltimotautiin, ja mekanismiksi arvellaan raskauden jälkeen koholle jäävää valtimoiden tulehdustilaa sekä korkeampia verenpainetasoja (Wu ym. 2017). Raskausajan diabeteksen kokeneilla naisilla on melkein kaksinkertainen riski sairastua sepelvaltimotautiin 25 vuoden seurannan aikana verrattuna normaalin raskauden kokeneisiin naisiin (McKenzie-Sampson ym. 2018). Raskauden aikaiset korkeat sokeritasot ja valtimoiden matala-asteinen tulehdus saattavat altistaa valtimosuonten pinnan jo varhaisessa vaiheessa epäsuotuisille muutoksille, ja raskausajan diabeetikoilla on huomattu myös muutoksia sydänlihaksen massassa sekä relaksaatiossa (McKenzie-Sampson ym. 2018). Munasarjojen monirakkulaoireyhtymässä (PCOS) naisten androgeenitasot ovat usein korkeammat kuin normaaliväestöllä, ja naisia yhdistää usein myös ylipaino, hirsutismi ja varhain kehittyvä diabetes. Ei ole selvää, onko PCOS itsenäisesti yhteydessä sepelvaltimotautiin vai pelkästään kasautuvien riskitekijöiden kautta. (Gunning & Fauser 2017).

5 SEPELVALTIMOTAUDIN GENEETTINEN RISKISUMMA

Ihmisen koko genomien tuntemus ja sen käsittelyyn tarvittavan tekniikan kehittyminen ovat mahdollistaneet geenitiedon käytön laajasti eri alojen tutkimuksessa ja koko genomien laajuisilla tutkimuksilla saadaan yhä tarkempaa tietoa esimerkiksi sairauksien geneettisestä taustasta (Levin & Rader 2020). Geenit ovat pakkautuneet soluissa oleviin 46 kromosomiin, joista kaksi on sukupuolikromosomeja. Kromosomit ovat parillisia, ja tietyn geenin paikkaa parillisissa kromosomeissa kutsutaan lokukseksi. Lokuksen sisältämää yksilöllisesti vaihtelevaa geenitietoa kutsutaan alleeliksi, eli parillisten kromosomien samassa lokuksessa sijaitsevat alleelit ovat vastingenejä toisilleen (Kere & Knuutila 2016, 22-36). Monogeenisissä sairauksissa yhden geenin tai vastingeenien poikkeama aiheuttaa sairastumisen, ja polygeenisissä sairauksissa sairastumisen alttius muodostuu usean geenin sisältämän tiedon sekä ympäristön vaikutuksen pohjalta (Perola 2016, 300-307).

Geenit koostuvat emäksistä, joiden järjestys ja geenin luetaan vaikuttavat muut mekanismit määrittävät sen, minkälaisia tuotteita geeninluennassa tuotetaan. Tuotteet voivat olla esimerkiksi proteiineja tai entsyymejä, jotka vaikuttavat elimistömme toimintaan ja tätä kautta myös alttiuteemme sairastua (Perola 2016, 300-307). Monitekijäisten sairauksien, kuten sepelvaltimotaudin, useimpien syöpien tai tyypin 2 diabeteksen, geneettisellä taustalla on useita DNA:n yhden emäksen muutoksia eli geenivariantteja (Levin & Rader 2020). Suuriin populaatioihin perustuvissa tutkimuksissa on selvitetty tiettyihin sairauksiin yhteydessä olevia geenivariantteja ja pystytty muodostamaan sairauden geneettinen riskiprofiili (Visscher ym. 2017). Yksittäisen ihmisen DNA-näytteessä annetun genomien tietoa voidaan verrata tiettyyn sairauteen yhteydessä olevien geenivarianttien kanssa ja muodostaa sairastumisen yksilöllinen riskisumma, genetic risk score (GRS). Summa on yksilöiden kesken vertailtavissa oleva lukuarvo (Levin & Rader 2020).

5.1 Sepelvaltimotaudin geneettisen riskisumman kehitys

Ensimmäinen sepelvaltimotautiin yhteydessä oleva geenivariantti löydettiin vuonna 2007, ja tämän jälkeen vahvasti yhteydessä olevia lokuksia on löydetty yli 150 (Rao & Knowles 2019; Levin & Rader 2020). Uusimmat sepelvaltimotaudin geneettiset riskisummat sisältävät myös tuhansia heikommassa yhteydessä olevia geenivariantteja, koska ne tarkentavat riskisummaa entisestään (Musunuru & Kathiresan 2019; Rao & Knowles 2019). Osa sepelvaltimotautiin yhteydessä olevien geenivarianttien biologisista mekanismeista tunnetaan, mutta noin puolet reiteistä on vielä epäselviä (Rao & Knowles 2019). Tunnetut mekanismit liittyvät LDL-kolesterolin ja lipoproteiini A:n toimintaan, triglyseridiaineenvaihduntaan, insuliiniresistenssiin, hyytymistekijöihin sekä verisuonten seinämärakenteen tulehdukseen, toimintaan ja korjausmekanismeihin (Khera & Kathiresan 2017; Figtree ym. 2020).

Geneettiseen riskisummaan perustuva arvio ennustaa sepelvaltimotaudin ilmenemisriskiä itsenäisesti, mutta myös tarkentaa ennustetta yhdistettynä perinteisiin sepelvaltimotaudin riskitekijöihin (Abraham ym. 2016; Inouye ym. 2018; Elliott ym. 2020; Mars ym. 2020). Sepelvaltimotaudin geneettinen riskisumma on luotu vertaamalla sepelvaltimotaudin sairastuvuus- ja kuolleisuustietoja samojen tutkittavien genomitietoihin (Abraham ym. 2016). Riskisumman on todettu myös ennustavan piilevän ja oireettoman taudin vaikeusastetta sepelvaltimoiden varjoainekuvauksella (M. Levin ym. 2018; Lu ym. 2020) ja tietokonetomografialla tarkasteltuna (Christiansen ym. 2020). Geneettinen riskisumma ennustaa sepelvaltimotaudin perinnöllistä riskiä huomattavasti paremmin kuin sukuhistoria (Abraham ym. 2016; Tada ym. 2016), koska omien vanhempien sairaushistoriaan vaikuttavat aina myös elintavat ja ympäristö (Tada ym. 2016).

Perinteiset riskilaskurit, joista käytetyimpiä ovat Framingham Heart Studyyn perustuva Framingham risk score (Lloyd-Jones ym. 2004), eurooppalaiseen populaatioon perustuva SCORE-riskitaulukko (Conroy ym. 2003) ja suomalaiseseen populaatioon perustuva FINRISKI-laskuri (Vartiainen ym. 2007), laskevat sepelvaltimotautiin sairastumisen riskin perustuen kliinisiin riskitekijöihin ja antaen ennusteen tulevien vuosien riskistä. Esimerkiksi kokonaan elintavoiltaan riskitekijättömällä korkeimpaan geneettiseen riskiryhmään kuuluvalla 75-

vuotiaalla miehellä on geneettisen riskisumman mukaan noin 10 %:n riski sairastua sepelvaltimotautiin tai saada sydäninfarkti seuraavan kymmenen vuoden aikana (Inouye ym. 2018). FINRISKI-laskurin mukaan saman ikäisellä, elintavoiltaan riskitekijättömällä miehellä, jolla on sepelvaltimotaudin sukurasite, on 1 %:n todennäköisyys sairastua seuraavan kymmenen vuoden aikana (FINRISKI 2020).

5.2 Riskisumman käyttö sairastumisriskin arvioinnissa

Sepelvaltimotaudin geneettisen riskisumman etuna on mahdollisuus arvioida sairastumisen riskiä syntymästä saakka, jo ennen riskitekijöiden kehittymistä (Natarajan 2018). Riskisummat voivat siis olla erityisen hyödyllisiä sepelvaltimotaudin primaaripreventiossa, löytäen suuressa riskissä olevat ja hyvin varhaisessa vaiheessa sairastuvat henkilöt aiemmin kuin tavanomaiset riskilaskurit (Inouye ym. 2018; Khera ym. 2018). Suuressa geneettisessä riskissä olevat hyötyvät muita enemmän terveellisistä elintavoista (Khera ym. 2016) sekä todennäköisesti myös varhaisesta lääkehoidosta (Natarajan ym. 2017). Erityisesti kolesterolilääkehoidon aloittaminen laskee sepelvaltimotautiin sairastumisen riskiä enemmän korkean geneettisen riskin ryhmässä kuin muilla ryhmillä (Natarajan ym. 2017).

Kokeilut sepelvaltimotaudin geneettisen riskisumman hyödyntämisestä käytäntöön on jo aloitettu. Yksilöiden käyttäytymiseen vaikuttaminen on kansanterveyden edistämisen perustavanlaatuisen, monisyinen ja -tekijäinen haaste (Kiiskinen ym. 2008). Elämäntapamuutokset saatetaan kokea yksilötasolla hankaliksi, koska ihmisten tulee samanaikaisesti muuttaa sekä käyttäytymistään että ulkopuolisille näkyvää tarinaa itsestään ja sepelvaltimotaudin geneettistä tietoa saaneet saattavat esimerkiksi selittää saamaansa uutta geenitietoa jo tietämänsä kautta, jolloin uusi tieto ei ohjaakaan muutokseen (Snell & Helén 2020). Pienten otoskokojen tutkimuksissa sairauden geneettisen riskin kertominen tai siihen perustuvat ohjausmuodot eivät ole vaikuttaneet yksilöiden käyttäytymiseen riskitekijöitä vähentävästi (Hollands ym. 2016), laskeneet sepelvaltimotautipotilaiden riskitekijätasoa tai muuttaneet osallistujien asenteita (Knowles ym. 2017) verrattuna perinteistä ohjausta saaviin.

Toisaalta lupaavia tuloksia on saatu GeneRisk-tutkimuksen huomattavasti suuremmassa sepelvaltimotautia sairastamattomien tutkittavien otoksessa, jossa geneettistä tietoa sisältävä ohjaus toteutettiin KardioKompassi-sovelluksella (Widén ym. 2020). Geneettisen riskisumman ja perinteiset riskitekijät yhdistävässä riskiarviossa suurimmassa sepelvaltimotaudin riskissä olevien terveyskäyttäytyminen muuttui eniten: he kävivät todennäköisemmin lääkärillä ja pudottivat painoa enemmän kuin matalammassa riskissä olevat, mikä vaikutti heidän kolesteroliarvoihinsa sekä verenpainetasoihinsa sepelvaltimotaudin riskiä vähentävästi. Sekä geneettinen että kliininen riskitieto vaikuttivat muutokseen itsenäisesti (Widén ym. 2020). Geneettisen riskisumman käyttäminen ohjauksen osana ennen lääkärikäyntiä on myös todettu olevan yhteydessä korkeampaan kolesterolilääkkeiden aloitusmäärään ja suurempaan kolesterolitasojen laskuun kuin perinteistä ohjausta saaneilla (Kullo ym. 2016). Geneettisten riskisummien tieto ei näytä lisäävän ahdistuneisuutta (Kullo ym. 2016; Knowles ym. 2017), mikä kannustaa geenitiedon käyttöön elintapaohjauksessa.

Jos sepelvaltimotaudin geneettistä riskisummaa tullaan käyttämään suuren riskin potilaiden seulontaan, tulee se todennäköisesti hyödyttämään erityisesti varhain sairastuvia miehiä (Inouye ym. 2018), jotka hyötyvät lääkehoidosta. Myös yksilöiden todennäköisimmän sairastumisreitin ennakoiminen voi olla tulevaisuudessa mahdollista tarkastelemalla sepelvaltimotaudin riskitekijöiden, kuten kolesteroliarvojen tai vyötärölihavuuden, geneettisiä riskejä (Natarajan 2018). Geneettiseen riskiprofiiliin perustuvalla seurannalla ja tutkimuksilla voidaan mahdollisesti myös kohdentaa terveydenhuollon resursseja tarkemmin (Dudbridge 2016; Inouye ym. 2018).

5.3 Geneettisten riskisummien tulevaisuus

Vaikka sepelvaltimotaudin geneettinen riskisumma ennustaa sairastumista jo nyt hyvin, tulevaisuudessa sen on mahdollista tarkentua entisestään esimerkiksi eri populaatioille (Dikilitas ym. 2020) ja eri sukupuolille yksilöityjen riskisummien kautta (Khrantsova ym. 2019). Valtaosa sepelvaltimotaudin geneettisistä riskisummista on testattu eurooppalaisessa populaatiossa, muun muassa genomitiedon riittävien otoskokojen saatavuuden vuoksi (Dikilitas ym. 2020). Suurin osa eurooppalaiseen populaatioon perustuvista tunnetuista

sepelvaltimotautiin yhteydessä olevista geenivarianteista näyttää pätevän myös aasialaisessa, afroamerikkalaisessa ja hispaanisessa populaatiossa, mutta selkeitä eroavaisuuksia on kuitenkin myös löytynyt (Ke ym. 2018). Esimerkiksi tiettyjen geenivarianttien yhteyden voimakkuus sekä yhteydessä olevien geenivarianttien määrä näyttävät hieman eroavan eri populaatioissa, mikä aiheuttaa sepelvaltimotaudin riskin ennusteen epätarkkuutta (Reisberg ym. 2017; Ke ym. 2018). Eurooppalaisiin geenivariantteihin perustuvalla riskisummalla on heikompi ennustearvo erityisesti afroamerikkalaisessa (Dikilitas ym. 2020), afrikkalaisessa (Reisberg ym. 2017) sekä japanilaisessa geeniperimässä (Ke ym. 2018). Myös geeniperimältään melko yhtenäisestä Suomesta on löydetty sepelvaltimotaudin geneettisen riskisumman suhteen jakautuneisuutta Itä- ja Länsi-Suomen välillä, mutta tulos voi myös olla geneettiseen rakenteeseen liittyvää tilastollista harhaa (Kerminen ym. 2019). Nykypäivän populaatiot ovat kuitenkin perimältään yhä heterogeenisempiä, joten täydelliseen tarkkuuteen pyrkiminen lienee mahdotonta (Reisberg ym. 2017).

Sukupuolten erojen tutkiminen koko genomien laajuisissa monitekijäisten sairauksien tutkimuksissa on soveltuvien analyysimenetelmien ja riittävien otoskokojen puuttuessa vielä vähäistä (Khrantsova ym. 2019). Biologisen sukupuolen määrittelyn mukaan naisilla on useimmiten sukupuolikromosomit XX ja miehillä XY. Erityisesti sairauksissa, joissa on huomattavia sukupuolieroja sairastavuudessa, kuten sepelvaltimotaudissa, voi myös sukupuolikromosomien tutkiminen auttaa sairauden tarkan geneettisen taustan selvittämistä (Loley ym. 2016). Sukupuolikromosomeja ei ole yleensä sisällytetty GWAS-tutkimuksiin, koska niiden tilastollinen analysointi vaatii erilaisia menetelmiä kuin autosomien tutkiminen (König ym. 2014). Joihinkin uusimpiin koko genomien geenipaneelisiin on sisällytetty X-kromosomi, mutta ei miesten Y-kromosomia (Khrantsova ym. 2019). X-kromosomista ei ole kuitenkaan löydetty yhtään sepelvaltimotautiin merkitsevässä yhteydessä olevaa geenivarianttia, mutta on arveltu, että yhteys voi myös liittyä X-kromosomin geenivarianttien inaktivaatioon eli niin kutsuttuun väliaikaiseen hiljentämiseen ja olla näin monimutkaisempi kuin nykyiset tutkimusmenetelmät kykenevät tavoittamaan (Loley ym. 2016). Sukupuolieroja voi lisäksi lisätä joidenkin X-kromosomien geenien määrä, eli saman geenin toiminta voi poiketa kahden X-kromosomin ja yhden X-kromosomin sisältävän genomien välillä (Balaton & Brown 2016).

Miesten sukupuolikromosomilla Y on huomattavasti vähemmän koodaavia geneettisiä osuuksia kuin X-kromosomilla. Y-kromosomissa sijaitsee tärkeä Sry-geeni (sex-determining Region of Y), joka ohjaa miesten sukurauhasten kehittymistä sikiökaudella ja johtaa näin ollen myös miesten sukupuolihormonien erittymiseen ja niiden vaikutukseen sepelvaltimotaudin riskissä (Arnold ym. 2017). Yhden Y-kromosomissa sijaitsevan haploryhmän (tietyissä kromosomissa olevan yhdessä periytyvän geenivarianttien joukon), on löydetty olevan voimakkaammassa yhteydessä sepelvaltimotautiliin kuin muiden haploryhmien (Eales ym. 2019).

Myös autosomeja on tutkittu sairauksien sukupuolierojen selittäjinä. Sepelvaltimotaudin riskisummaan sisältyvä kromosomissa 9p21 sijaitseva lokus on voimakkaammin yhteydessä sairastumiseen miehillä (Liu ym. 2012) ja CPS-1-geenin geenivariantti on yhteydessä pienempään sepelvaltimotaudin riskiin vain naisilla (Hartiala ym. 2016). Mahdollisesti myös sepelvaltimotautiliin vaikuttavia sukupuolten välisiä eroja on löydetty pitkäikäisyyteen sekä kehon koostumukseen yhteydessä olevista geenivarianteista. Pelkästään miesten pitkäikäisyyteen yhteydessä olevat geenivariantit liittyvät elimistön tulehduksellisiin ja vastustuskyvyn reitteihin, kun taas vain naisilla yhteydessä olevat geenivariantit liittyvät tryptofaanin metaboliaan ja PGC-1 α -proteiinin tuotantoon (Zeng ym. 2019). PGC-1 α -proteiini osallistuu solujen aineenvaihduntaan esimerkiksi sydänlihaksessa (Riehle & Abel 2012), ja tryptofaanin aineenvaihdunta vaikuttaa immuunijärjestelmän toimintaan (Deac ym. 2016).

Naisilla 28 geenivarianttia vaikuttaa voimakkaammin vyötärön ympäröykseen kuin miehillä, ja vaikutusmekanismi saattaa ilmentyä estrogeenin vaikutuksesta ja liittyä rasvavarastojen pilkkomiseen (Winkler ym. 2015). Naisilla on enemmän korkeille HDL-, LDL- sekä kokonaiskolesteroliarvoille altistavia geenivariantteja kuin miehillä, mutta tämän kliinistä merkitystä ei vielä tiedetä (Hoffmann ym. 2018). Myös rasvavarastojen kertymiseen vaikuttavissa geenivarianteissa on huomattu sukupuolten välisiä eroja; naisilla useat geenivariantit ovat voimakkaammassa yhteydessä lihavuuteen kuin miehillä, mikä tarkoittaa, että geneettinen tausta saattaa vaikuttaa naisten rasvavarastojen kertymiseen ja muutoksiin ikääntyessä vahvemmin kuin miehillä (Rask-Andersen ym. 2019).

Jo aikaisemmin esille tuotu menopaussin ajankohtaan yhteydessä olevien geenivarianttien yhteys sepelvaltimotaudin ja sydänperäiseen kuoleman riskiin naisilla, mutta ei miehillä, viittaa mahdollisiin eroihin sukupuolten välillä (Sarnowski ym. 2018). Yleinen käsitys kuitenkin on, että monitekijäisten ominaisuuksien, kuten sairauksien, geenivarianttien taustalla olevat sukupuolierot ovat hyvin pieniä (Stringer ym. 2017; Khramtsova ym. 2019). Esimerkiksi Abrahamin ja kumppaneiden (2016) yli 49 000 geenivarianttia sisältävän sepelvaltimotaudin geneettisen riskisumman varianssit eivät eronneet sukupuolten välillä.

6 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET

Tämän pro gradu -tutkielman tarkoituksena on tutkia sepelvaltimotaudin riskitekijöiden yhteyttä sepelvaltimotaudin sairastavuuteen. Koska tämän tutkielman kirjallisuusosiossa on myös hypotetoitu mahdollista sepelvaltimotaudin ja menopaussin yhteistä geneettistä taustaa, tarkastellaan lisäksi, onko sepelvaltimotaudin geneettinen riskisumma yhteydessä menopaussin ajankohtaan.

Tutkimuskysymykset ovat:

1. Selittävätkö sepelvaltimotaudin perinteiset riskitekijät sepelvaltimotaudin sairastavuutta tämän tutkielman otoksessa?
2. Parantaako sepelvaltimotaudin geneettisen riskisumman ja menopaussin lisääminen analyysiin sepelvaltimotaudin sairastavuuden selitystasetta?
3. Onko sepelvaltimotaudin geneettinen riskisumma yhteydessä menopaussin ajankohtaan?

7 AINEISTO JA MENETELMÄT

7.1 Tutkimusaineisto

Tässä pro gradu -tutkielmassa käytetään Finnish Twin Study on Aging (FITSA) -tutkimuksen aineistoa. FITSA on vuonna 2000–2003 toteutettu ikääntyvien naisten geneettisten tekijöiden ja ympäristön vaikutuksen yhteyttä toimintakykyyn ja toiminnanvajauksien syntyyn tarkasteleva tutkimus (Tiainen ym. 2004; Kaprio ym. 2019). FITSA-kohortti on otos Helsingin yliopiston kansanterveystieteen laitoksen ylläpitämästä suomalaisesta kaksoskohorttitutkimuksesta, jossa on kerätty laajasti aineistoa suomalaisista kaksosista useiden vuosikymmenten ajan. Ensimmäinen tiedonkeruu tapahtui vuonna 1975 sisältäen 13 888 paria ennen vuotta 1958 syntynyttä monotsygoottista tai ditsygoottista kaksosta. Kyselytutkimus toistettiin vuonna 1981 (Tiainen ym. 2004; Kaprio ym. 2019). Näihin kyselyihin osallistuneista FITSA-tutkimukseen poimittiin 414 naissukupuolista kaksosparia, jotka olivat tutkimuksen aloitushetkellä 63–76-vuotiaita ja asuivat Suomessa. Kutsukirjeen saaneista 217 paria osallistui Jyväskylän yliopiston laboratoriossa järjestettyihin mittauksiin ja haastatteluihin (Kaprio ym. 2019). Tässä tutkielmassa käytettiin FITSA-kohortin vuoden 2000–2001 alkumittausten tietoja (n=434) ja tutkittavia tarkasteltiin yksilöinä.

Mittauksiin kuului terveydentilan kliinisiä mittauksia, kuten verinäyte, verenpaine ja sydänfilmi, sekä lääkärin tarkastus ja haastattelu. Tutkittavat täyttivät laajan kyselyn, jolla kartoitettiin elintapoja ja muita ympäristötekijöitä (Tiainen ym. 2004). Tutkimusprotokolla hyväksyttiin Keski-Suomen sairaanhoitopiirin eettisellä toimikunnalla ja tutkittaville selvitettiin tutkimuksen kulku ja tarkoitus ja he antoivat osallistumisestaan kirjallisen suostumuksen (Kaprio ym. 2019).

7.2 Muuttujat

Tämän pro gradu -tutkielman pääanalyysin selitettävänä tutkimusmuuttujana on sepelvaltimotaudin sairastavuus. Selittävinä tutkimusmuuttujina ovat sepelvaltimotaudin riskitekijät: LDL-kolesteroli, systolinen verenpaine, vyötärönympäryys, diabetes, tupakointi sekä sepelvaltimotaudin geneettinen riskisumma ja menopauassin ajankohta. Taustamuuttujina on lisäksi käytetty ikää, hormonikorvaushoidon käyttöä sekä koulutusvuosien ja liikunnan määrää.

Sepelvaltimotauti. Tässä työssä sepelvaltimotautia sairastavaksi on merkitty ne henkilöt, jotka vastasivat kyselylomakkeeseen kyllä kysymyksen ”Onko teillä lääkärin toteama/ lääkäri kertonut, että teillä on tai on ollut sepelvaltimotauti?” kohdalla. Lääkäri on käynyt lomakkeet yhdessä tutkittavan kanssa läpi tutkimuksen alussa. Sepelvaltimotautia sairastamattomien joukko muodostui tutkittavista, jotka vastasivat kysymykseen kieltävästi. Osa tutkittavista, jotka eivät sairastaneet sepelvaltimotautia, olivat merkinneet sairastavansa katkokävelyä, sydämen vajaatoimintaa, aivoverenkiertohäiriötä tai saaneet sydäninfarktin. Näitä tutkittavia ei laskettu mukaan sepelvaltimotautia sairastavien otokseen.

LDL-kolesteroli. Tutkittavilta kerättiin verinäyte vuoden 2000–2001 tutkimuspäivien aikana Keski-Suomen keskussairaalan laboratoriossa. Veren LDL- ja HDL-kolesteroliarvot tutkittiin käyttäen Hitachi 917 -laitetta ja Rochen Cholesterol Chod PAP -reagenssia. Kalibrointi oli suoritettu Rochen Calibration for Automated Systems -kalibrointilaitteella. Menetelmällä voidaan luotettavasti tutkia veren kolesteroliarvoja ilman 12 tunnin paastoa. Kahden tutkittavan kohdalla kolesterolimääritys oli merkitty epäonnistuneeksi, ja nämä arvot merkittiin puuttuviksi tiedoiksi. LDL-kolesterolista muodostettiin kolmiluokkainen muuttuja perustuen sepelvaltimotautia sairastamattomien terveys-suosituksiin: normaali LDL eli 3 mmol/l tai alle, kohonnut LDL eli 3,1–4,49 mmol/l ja korkea LDL eli yli 4,5 mmol/l (Mach ym. 2020).

Systolinen verenpaine. Verenpaine mitattiin olkavarsimittauksella käyttäen automaattista Omron M4-1 -verenpainemittaria. Mittaus tapahtui levon jälkeen, makuuasennossa. Systolinen

verenpaine luokiteltiin kolmeen luokkaan: normaali SBP eli 140 mmHg tai alle, kohonnut SBP eli 141–160 mmHg ja korkea SBP eli 161 mmHg tai enemmän (Williams ym. 2018).

Vyötärön ympäryys. Tutkittavilta mitattiin antropometristen mittausten yhteydessä vyötärön ympäryys käyttäen mittanauhaa. Tätä työtä varten vyötärön ympäryksestä tehtiin kaksiluokkainen muuttuja perustuen naisten terveystieteiden suositukseen: pieni tai lievä terveystietä eli 88 cm tai vähemmän sekä merkittävä terveystietä eli yli 88 cm (Lihavuus 2020). Pääanalyysiin vyötärön ympäryys lisättiin jatkuvana muuttujana.

Diabetes. Tutkittavilta kysyttiin terveystieteiden lomakkeella ”Onko teillä aikuisiän diabetesta?”, johon vastausvaihtoehdot olivat kyllä tai ei. Vastaukset käytiin läpi lääkärintarkastuksessa. Kenelläkään tutkittavista ei ollut tyyppi 1 diabetesta.

Tupakointi. Tutkittavilta kysyttiin terveystieteiden lomakkeella ”Tupakoitko päivittäin?”, jonka vastausvaihtoehdot olivat kyllä tai ei. Tässä työssä tupakoiviksi merkittiin vain tutkimushetkellä säännöllisesti tupakoivat eli aikaisempaa tupakointihistoriaa ei huomioitu.

Sepelvaltimotaudin geneettinen riskisumma (GRS). Tässä työssä käytettävän sepelvaltimotaudin riskisumman laskentakaava perustuu Abrahamin ja kumppaneiden (2016) muodostamaan ja testaamaan sepelvaltimotaudin geneettiseen riskisummaan. Riskisummassa käytettävä genotyyppi luotiin käyttäen Illumina HumanHap610- ja Illumina CoreExome -järjestelmiä. Genomin tietoja muokattiin tutkimuskäyttöön sopiviksi käyttäen 1000 Genomes -projektin Impute2 v2.3.09 vertailutietoja. Otoksen laatua testattiin vielä PLINK 1.9.12 -genomin analysointiohjelmalla (Abraham ym. 2016). Sepelvaltimotaudin geneettinen riskiprofiili muodostettiin CARDIoGRAMplusC4D-konsortion (Nikpay ym. 2015) löytämien sepelvaltimotautiin yhteydessä olevia geenivarianttien pohjalta. Abraham ja kumppanit (2016) optimoivat riskisumman suorittamalla sepelvaltimotaudin geenivarianttien assosiaatioanalyysit kahden erillisen testiryhmän (Wellcome Trust Case/Control Consortium Coronary Artery Disease ja MIGen Harps) genomitietoa käyttäen. CARDIoGRAMplusC4D-konsortion löytämästä 79 128:sta sepelvaltimotautiin yhteydessä olevasta geenivariantista lopulliseen riskisummaan jäi parhaan sepelvaltimotaudin ennustearvon antavat 49 310 geenivarianttia sekä

konsortion alkuperäiset painokertoimet. Geenivariantit on painotettu sepelvaltimotaudin yhteyden voimakkuudella sekä kerrottu geenivariantin alleelien määrällä. Riskisummassa on mukana useita heikosti yhteydessä olevia geenivariantteja, joiden todettiin parantavan geneettisen riskisumman kykyä ennustaa sepelvaltimotaudin ilmenemistä.

Luotu riskisumma oli merkitsevässä yhteydessä ennen 75:tä ikävuotta tapahtuneeseen sepelvaltimotautitapahtumaan retrospektiivisesti tarkastellussa 10 vuoden seuranta-ajan sisältäneessä suomalaisessa FINRISK-kohortissa (n=12 676, HR 1.74, 95 % CI 1.61-1.86). Riskisumma testattiin myös eurooppalaista väestöä sisältävässä Framingham Heart Study -kohortissa sekä erillisessä sepelvaltimotaudille altistavaa perinnöllistä familiarista hyperkolesterolemiaa sairastavien ARGOS-tutkimuksessa validiksi (Abraham ym. 2016). Riskisumma ennusti sepelvaltimotaudin ilmenemistä paremmin kuin kliiniset riskiarviot tai aikaisemmin luodut vähemmän geenivariantteja sisältävät geneettiset riskisummat. (Abraham ym. 2016). Tarkka kuvaus käytetyn geneettisen riskisumman luomisesta ja testauksesta löytyy Abrahamin ja kumppaneiden (2016) julkaisusta sekä sen lisämateriaalista.

FITSA-tutkimuksessa tutkittujen naisten laskimoverinäytteestä eristetyn genomin geenivariantteja verrattiin siis sepelvaltimotautiin yhteydessä oleviin geenivariantteihin ja muodostettiin tutkittavalle yksilöllinen riskisumma. Tätä työtä varten sepelvaltimotaudin geneettinen riskisumma standardoitiin sekä luokiteltiin siten, että riskisummajakauman matalin 10 % muodosti hyvin matalan geneettisen riskin ryhmän sekä korkein 10 % hyvin korkean geneettisen riskin ryhmän. Pääanalyysia varten muodostettiin kolmiluokkainen muuttuja: pieni riski eli alin 10 %, tavanomainen riski eli ääripäiden väliin jäävä 80 % ja korkea riski eli ylin 10 %. Kovarianssianalyysissa riskisumma esitettiin neliluokkaisena: pieni riski eli alin 10 %, matala riski eli alempi 40 %, kohonnut riski eli ylempi 40 % ja korkea riski eli ylin 10 %.

Menopausin ajankohta. Tutkittavilta kysyttiin kyselylomakkeella ikää, jolloin viimeiset kuukautiset (menopausi) olivat. Kyselyyn merkitty ikä on tässä työssä merkitty menopausin alkamisiäksi. Alkamisiikää tarkastellaan vuosissa. Yhden tutkittavan kohdalla tieto ”ei muista” muutettiin puuttuvaksi tiedoksi. Menopausin ajankohdasta muodostettiin kaksiluokkainen muuttuja: alle 45-vuotiaana ja yli 45-vuotiaana menopausin kokeneet (Mishra ym. 2019).

Pääanalyysia varten menopaussin ajankohdasta muodostettiin neliluokkainen muuttuja ryhmäerojen tarkastelemiseksi. Varhaisemman menopaussin ryhmien jakaumaa pidennettiin hieman, jotta ryhmiin saatiin riittävän paljon tutkittavia. Huomioitavaa on, että tasavuosien kohdalla esiintyi vastauspiikkejä ja tutkittavat olivat erityisen usein valinneet ikävuoden 50 menopaussinsa alkamisajankohdaksi.

Hormonikorvaushoito. Hormonikorvaushoidosta kysyttiin terveystieteiden kyselylomakkeella kysymyksellä: ”Oletteko koskaan käyttäneet hormonikorvaushoitoa (tabletteja tai laastaria)?”. Vastausvaihtoehtoja oli kolme: en ole ikinä käyttänyt hormonikorvaushoitoa, olen käyttänyt hormonikorvaushoitoa ja käytän yhä hormonikorvaushoitoa. Tämän lisäksi kysymyksessä pyydettiin tarkentamaan hormonikorvaushoidon kesto. Tätä työtä varten muodostettiin hormonikorvauskäytön kestoja vuosissa kuvaava kolmiluokkainen muuttuja: ei koskaan käyttäneet, alle kuusi vuotta käyttäneet sekä kuusi vuotta tai pidempään käyttäneet. Tutkimuksissa usein käytetty raja-arvo hormonikorvaushoidon pitkään jatkuneelle käytölle on 5 vuotta (Oliver-Williams ym. 2019), joten tässä työssä raja asetettiin 6 vuoteen ottaen huomioon luokkien riittävät koot.

Koulutuksen kesto. Tutkittavilta kysyttiin alkumittausten peruslomakkeella heidän suorittamansa koulutuksen kesto vuosissa. Suurin osa tutkittavista oli merkinnyt vastauksensa tasavuosissa, mutta 15 vastausta pyöristettiin seuraavaan tasavuoteen. Kymmenen tutkittavaa ei ollut vastannut kysymykseen koulutusvuosien määrästä, mutta oli samassa kyselyssä kertonut koulutusasteensa. Näille tutkittaville koulutusvuosien määräksi merkittiin heidän koulutusasteensa koulutuksen keston yleisimmän vastauksen arvo, jotta tutkittavat olivat mukana pääanalyysissa. Tutkittavat, jotka eivät olleet vastanneet koulutusvuosien määrään, kuuluivat koulutusasteiden ryhmään kansakoulu (moodi 6 vuotta) tai kansakoulu ja vähintään 1 vuosi ammattikoulua (moodi 8 vuotta).

Liikunnan määrä. Tutkittavilta kysyttiin alkumittausten peruslomakkeella: ”Seuraavaksi on valittavana viisi vaihtoehtoa, jotka kuvaavat vapaa-ajan liikunnan määrää. Mikä vaihtoehto kuvaa parhaiten teidän ympärivuotista vapaa-ajan liikuntaanne?”. Vastausvaihtoehdot olivat: käytännöllisesti katsoen en harrasta liikuntaa, hiukan, kohtalaisesti, melko paljon ja runsaasti.

Tätä työtä varten muuttujasta tehtiin kolmiluokkainen yhdistäen kaksi alinta ja kaksi ylintä luokkaa. Uusi muuttuja sai arvot ei lainkaan tai vähän, kohtalaisesti ja paljon tai erittäin paljon.

Kliinisten riskitekijöiden määrä. Sepelvaltimotaudin riskitekijöistä muodostettiin uusi muuttuja kuvaamaan sepelvaltimotaudille altistavien riskitekijöiden arvojen jakautumista tutkittavien välillä. Muuttuja sisältää viiden riskitekijän korkeimmat luokat: LDL-kolesteroliarvo yli 4,5 mmol/l, systolinen verenpaine yli 161 mmHg, diabeteksen sairastaminen, päivittäinen tupakointi sekä vyötärön ympärysmitta yli 88 cm. Tutkittavat luokiteltiin viiteen ryhmään: ei yhtään riskitekijää, 1 riskitekijää, 2 riskitekijää, 3 riskitekijää ja 4 riskitekijää. Kenelläkään tutkittavista ei ollut kaikkia viittä riskitekijää.

7.3 Tilastolliset analyysit

Analyysit on suoritettu SPSS Statistics 26 -ohjelmalla, ja riskitaso on asetettu arvoon $p < 0,05$. Muuttujien kuvailevia tietoja tarkasteltiin aluksi frekvenssien, sijaintilukujen ja hajontalukujen sekä histogrammien avulla. Jatkuvien muuttujien osalta tarkasteltiin vinouden ja huipukkuuden tunnuslukuja. Jatkuvia muuttujia muutettiin luokitelluiksi muuttujiksi terveys-suosituksiin sekä edellä esitettyyn kirjallisuuteen perustuen. Selittävien muuttujien multikollineaarisuutta tarkasteltiin Spearmanin korrelaatiokertoimen avulla. Muuttujien väliltä ei löytynyt vahvoja korrelaatioita. Tutkittavien eroja tarkasteltiin ristiintaulukoinnin avulla riskitekijöiden määrän eri luokissa. Erojen merkitsevyyttä tarkasteltiin Kruskal–Wallisin testillä, Fisherin tarkalla testillä tai khiin neliö -testillä.

Pääanalyysi suoritettiin binäärisellä logistisella regressioanalyysillä. Selitettävänä muuttujana oli kaksiluokkainen sepelvaltimotaudin sairastavuus, ja selittävästä muuttujista muodostettiin neljä erilaista mallia. Ensimmäisessä mallissa tarkasteltiin sepelvaltimotaudin perinteisiä riskitekijöitä sekä ikää. Toiseen malliin lisättiin sepelvaltimotaudin geneettinen riskisumma ja menopaussin ajankohta. Sekä sepelvaltimotaudin geneettinen riskisumma että menopaussin ajankohta lisättiin myös yksitellen, mutta muuttujat esitetään tässä työssä yhdessä, koska yksittäin lisäämisellä ei ollut juuri vaikutusta merkitsevyytensä tasoihin. Analyysiin lisättiin adjustoiviksi tekijöiksi hormonikorvaushoidon käyttö (malli 3), koulutuksen kesto sekä

liikunnan määrä (malli 4). Lopullinen malli eli sepelvaltimotaudin sairastavuutta parhaiten ennustavat muuttujat haettiin tiputtamalla ei-merkitseviä muuttujia pois analyysistä yksi kerrallaan. Mallien merkitsevyys ja sopivuus aineistoon tarkastettiin jokaisen vaiheen yhteydessä. Ikä ja vyötärön ympäryys olivat jatkuvina muuttujina mukana analyysissä, muut esitettiin luokiteltuina muuttujina.

Menopausin ajankohdan keskiarvoja tarkasteltiin sepelvaltimotaudin geneettisen riskisumman eri luokissa kovarianssianalyysillä. Mahdollisesti menopausin ajankohtaan vaikuttaviksi kovariaateiksi valittiin tupakointi, painoindeksi sekä koulutuksen kesto (Mishra ym. 2019). Analyysissä käytettiin sepelvaltimotaudin neliluokkaista geneettistä riskisummaa. Menopausin ajankohta ei ollut normaalisti jakautunut, mutta ryhmien otoskoko oli riittävän suuri ja histogrammin perusteella jakauma muistutti normaalijakaumaa. Menopausin jakaumaa väärästi lähinnä sen huipukkuus, joka johtui siitä, että useat tutkittavat olivat vastanneet menopausin ajankohdakseen 50 vuotta. Ryhmien varianssit eivät poikenneet toisistaan merkitsevästi.

8 TULOKSET

Taulukossa 1 on kuvattu tutkittavien (n=434) tietoja sepelvaltimotaudin riskitekijöiden määrän mukaan ryhmiteltynä. Riskitekijät jakautuivat tasaisesti eri ikäisten tutkittavien sekä sepelvaltimotautia sairastavien ja sairastamattomien kesken. Noin 12 %:lla tutkittavista oli sepelvaltimotauti. Kenelläkään tutkittavista ei ollut kaikkia viittä riskitekijää, ja vain kahdella tutkittavalla oli neljä riskitekijää. Myös kolmen riskitekijän luokka oli verrattain pieni (n=30). Suurimmalla osalla tutkittavista oli vain yksi riskitekijä tai ei riskitekijöitä lainkaan. Tupakointi ja tyypin 2 diabetes oli otoksessa vähäistä: tutkittavista vain noin 5 % tupakoi ja 6 %:lla oli diabetes. Melkein puolella tupakoitsijoista tupakointi oli heidän ainoa riskitekijänsä, mutta suurimmalla osalla diabeetikkoja oli riskitekijöitä kaksi tai enemmän. Yleisin riskitekijä oli vyötärön ympärys ja toiseksi yleisin korkea verenpaine. Kaikki riskitekijät olivat oletetusti merkitsevästi yhteydessä riskitekijöiden määrään.

Naisilla, joilla oli korkea sepelvaltimotaudin geneettinen riskisumma, oli useimmiten yksi tai useampi riskitekijä, kun puolestaan matalan riskisumman omaavilla ei useimmiten ollut lainkaan riskitekijöitä. Vain 15 % tutkittavista koki ennen aikaisen tai varhaisen menopaussin. Alle 45-vuotiaana menopaussin kokeneilla oli useammin yli kaksi tai useampi riskitekijä kuin ei riskitekijöitä lainkaan ja yli 45-vuotiaana menopaussin kokeneet olivat puolestaan useammin riskitekijättömiä. Tutkittavilla, jotka eivät olleet koskaan käyttäneet hormonikorvaushoitoa, oli useammin 2–4 riskitekijää ja harvemmin 0 riskitekijää kuin yli viisi vuotta hormonikorvaushoitoa käyttäneillä. Koulutuksen kesto sekä liikunnan määrä olivat tilastollisesti merkitsevässä yhteydessä riskitekijöiden määrän kanssa. Naisilla, joilla oli kaksi tai useampi riskitekijä, oli keskimäärin vähemmän koulutusvuosia kuin kokonaan riskitekijättömillä tai vain yhden riskitekijän omaavilla naisilla. Paljon tai erittäin paljon liikkuvat olivat useammin kokonaan riskitekijättömiä verrattuna tutkittaviin, joilla oli yli kaksi riskitekijää. Ei ollenkaan tai vähän liikkuvat olivat melko harvoin kokonaan riskitekijättömiä.

TAULUKKO 1. Tutkittavien tiedot sepelvaltimotaudin riskitekijöiden määrän mukaan.

	n	Riskitekijöiden määrä			p-arvo
		ei riskitekijöitä n=131 (%)	yksi riskitekijä n=181 (%)	2-4 riskitekijää n=122 (%)	
Ikä (ka)	434	131 (68.4)	181 (68.7)	122 (68.8)	0.819 ^b
Sepelvaltimotauti					0.881 ^c
Ei	381	116 (30.4)	157 (41.2)	108 (28.3)	
Kyllä	53	15 (28.3)	24 (45.3)	14 (26.4)	
LDL-kolesteroli					<0.001 ^c
Normaali, ≤ 3 mmol/l	120	47 (39.2)	47 (39.2)	26 (21.7)	
Korkea, 3.1-4.49 mmol/l	247	84 (34.0)	115 (46.6)	48 (19.4)	
Erittäin korkea, ≥ 4.5 mmol/l	67	0	19 (28.4)	48 (71.6)	
Tupakointi					<0.001 ^c
Ei tupakoi	412	131 (31.8)	171 (41.5)	110 (26.7)	
Tupakoi	21	0	9 (42.9)	12 (57.1)	
Systolinen verenpaine					<0.001 ^d
Normaali, ≤140 mmHg	166	74 (44.6)	75 (45.2)	17 (10.2)	
Kohonnut, 141-160 mmHg	139	57 (41.0)	66 (47.5)	16 (11.5)	
Korkea, ≥161 mmHg	128	0	39 (30.5)	89 (69.5)	
Tyypin 2 diabetes					<0.001 ^c
Ei	409	131 (32.0)	179 (43.8)	99 (24.2)	
Kyllä	25	0	2 (8.0)	23 (92.0)	
Vyötärönympäryys					<0.001 ^c
Pieni tai lievä riski, ≤ 88cm	215	131 (60.9)	69 (32.1)	15 (7.0)	
Huomattava riski, > 88cm	219	0	112 (51.1)	107 (48.9)	
GRS ^a					0.054 ^d
Pieni riski, alin 10%	43	17 (39.5)	16 (37.2)	10 (23.3)	
Tavanomainen riski	343	105 (30.6)	136 (39.7)	102 (29.7)	
Korkea riski, ylin 10%	43	7 (16.3)	26 (60.5)	10 (23.3)	
Menopausin ajankohta					0.189 ^c
Alle 45 -vuotiaana	65	15 (23.1)	26 (40.0)	24 (36.9)	
45-vuotiaana tai vanhempana	369	116 (31.4)	155 (42.0)	98 (26.6)	
Hormonikorvaushoidon käyttö					0.074 ^c
Ei koskaan	289	81 (28.0)	119 (41.2)	89 (30.8)	
Alle 6 vuotta	42	10 (23.8)	21 (50.0)	11 (26.2)	
6 vuotta tai pidempään	94	37 (39.4)	40 (42.6)	17 (18.1)	
Koulutuksen kesto vuosissa (ka)	433	131 (9.8)	181 (8.3)	121 (7.8)	<0.001 ^b
Liikunnan määrä					0.038 ^c
Ei ollenkaan tai vähän	83	15 (18.1)	36 (43.4)	32 (38.6)	
Kohtalaisen paljon	252	84 (33.5)	100 (39.8)	67 (26.7)	
Paljon tai erittäin paljon	100	32 (32.0)	45 (45.0)	23 (23.0)	

n= lukumäärä, %= prosenttiosuus, ka=keskiarvo, ^a= Sepelvaltimotaudin geneettinen riskisumma, ^b= Kruskal-Wallis testin testi, ^c= Fisherin tarkka testi, ^d= Khiin neliö -testi

Binäärisen regressioanalyysin tulokset on raportoitu taulukossa 2. Analyysiin on lisätty muuttujia kolmanteen malliin asti, ja neljäs malli sisältää sepelvaltimotaudin sairastavuudelle parhaimman selityksasteen antavat muuttujat. Perinteiset riskitekijät (malli 1) ennustivat heikosti sepelvaltimotaudin sairastavuutta tässä otoksessa. Sepelvaltimotaudin geneettisen riskisumman ja menopausin ajankohdan tuominen malliin (malli 2) paransi kokonaisselityksastetta hieman, ennustaen oikein 9,8 % sepelvaltimotautia sairastavista. Geneettinen riskisumma ja menopausin ajankohta eivät juuri vaikuttaneet perinteisten riskitekijöiden merkitsevyytasoihin yksittäin tai yhdessä lisättyinä.

Todennäköisyys sairastaa sepelvaltimotautia lisääntyi hieman jokaista vanhempaa ikävuotta kohden, mutta tilastollinen merkitsevyys hävisi, kun analyysiin lisättiin hormonikorvaushoito, ja heikkeni entisestään koulutuksen keston ja liikunnan määrän lisäämisen jälkeen. LDL-kolesteroli osoittautui merkitseväksi tekijäksi kaikissa malleissa. Naiset, joilla oli korkea tai koholla oleva kolesteroli, sairastivat epätodennäköisemmin sepelvaltimotautia kuin matalan kolesterolin ryhmään kuuluvat tutkittavat. Lopullisen mallin mukaan korkean kolesteroliarvon ryhmään kuuluvilla oli 81 % pienempi todennäköisyys sairastaa sepelvaltimotautia kuin naisilla joilla oli normaalit kolesteroliarvot. Myös systolinen verenpaine oli käänteisessä yhteydessä sepelvaltimotaudin sairastavuuden kanssa. Lopullisessa mallissa yhteys vahvistui tilastollisesti merkitseväksi korkean systolisen verenpaineen osalta: naisilla, joilla oli korkea verenpaine, oli 60 % pienempi todennäköisyys sairastaa sepelvaltimotautia. Tupakointi ja diabetes eivät olleet tässä otoksessa tilastollisesti merkitseviä muuttujia, mutta yhteyden suuntana näytti olevan kaikissa malleissa tupakoitsijoiden ja diabeetikoiden suurempi sairastavuus. Vyötärönympäryksellä ei ollut tässä otoksessa yhteyttä sepelvaltimotaudin sairastavuuteen, ja sen poistaminen lopullisesta mallista paransikin mallin ennustearvoa.

Sepelvaltimotaudin geneettisen riskisumman korkean riskin ryhmään kuuluvien todennäköisyys sairastaa sepelvaltimotautia oli lopullisen mallin mukaan yli kahdeksankertainen verrattuna matalan riskin ryhmän tutkittaviin. Yhteys muuttui tilastollisesti merkitseväksi, kun malliin tuotiin hormonikorvaushoidon käyttö, ja se vahvistui entisestään koulutuksen keston ja liikunnan määrän lisäämisen jälkeen. Menopausin ajankohta ei ollut tilastollisessa yhteydessä sairastavuuden kanssa, mutta käyttäytyi loogisesti eri mallien välillä. Varhaisempi menopausi näytti lisäävän todennäköisyyttä sairastaa sepelvaltimotautia.

Pitkäaikainen hormonikorvaushoidon käyttö oli merkitsevässä yhteydessä pienempään sepelvaltimotaudin sairastavuuteen. Tutkittavilla, jotka eivät olleet koskaan käyttäneet hormonikorvaushoitoa, oli yli kolminkertainen todennäköisyys sairastaa sepelvaltimotautia kuin kuusi vuotta tai pidempään hoitoa käyttäneillä naisilla. Koulutuksen kesto oli käänteisessä yhteydessä sepelvaltimotaudin sairastavuuden kanssa. Sepelvaltimotaudin todennäköisyys pieneni 15 % jokaista suoritettua koulutusvuotta kohden.

Tässä analyysissä sepelvaltimotaudin sairastamisen todennäköisyyttä ennustivat parhaiten neljännessä mallissa esitetyt matala LDL-kolesteroli, matala systolinen verenpaine, korkeaan sepelvaltimotaudin geneettiseen riskisumman ryhmään kuuluminen, hormonikorvaushoidon käyttämättömyys sekä vähäisemmät koulutusvuodet. Malliin päätettiin jättää tilastollisesti ei-merkitsevinä muuttujina ikä, tupakointi, diabetes, menopaussin ajankohta ja liikunnan määrä, koska ne käyttäytyivät analyysissä loogisesti ja aiemman tutkimuskirjallisuuden havaintojen mukaisesti sekä paransivat mallin selitystasetta. Arvio neljännen mallin sepelvaltimotaudin sairastavuutta selittävästä osuudesta oli 25,9 %. Malli ennusti sepelvaltimotautia sairastavat tutkittavat oikein 20,4 %:ssa tapauksista.

TAULUKKO 2. Sepelvaltimotaudin riskitekijöiden yhteys sepelvaltimotaudin sairastavuuteen.

Muuttuja	Sepelvaltimotaudin sairastavuus			
	Malli 1 OR (95% LV)	Malli 2 OR (95% LV)	Malli 3 OR (95% LV)	Malli 4 OR (95% LV)
Ikä, vuosia	1.13 (1.03-1.23)	1.13 (1.03-1.24)	1.09 (0.99-1.21)	1.07 (0.97-1.19)
LDL-kolesteroli mmol/l				
Normaali, ≤ 3	1.00	1.00	1.00	1.00
Koholla, 3.1-4.49	0.36 (0.9-0.68)	0.31 (0.15-0.61)	0.28 (0.14-0.57)	0.25 (0.12-0.52)
Korkea, ≥ 4.5	0.22 (0.07-0.67)	0.21 (0.06-0.66)	0.20 (0.06-0.65)	0.19 (0.06-0.62)
Tupakointi				
Ei tupakoi	1.00	1.00	1.00	1.00
Tupakoi	2.84 (0.93-8.68)	2.87 (0.87-9.46)	2.98 (0.86-10.24)	2.50 (0.70-8.91)
Systolinen verenpaine mmHg				
Normaali, ≤140	1.00	1.00	1.00	
Kohonnut, 141-160	0.76 (0.38-1.54)	0.94 (0.44-2.03)	0.85 (0.39-1.86)	0.88 (0.40-1.96)
Korkea, ≥161	0.55 (0.25-1.22)	0.52 (0.22-1.23)	0.45 (0.19-1.09)	0.40 (0.16-0.98)
Tyypin 2 diabetes				
Ei	1.00	1.00	1.00	1.00
Kyllä	1.71 (0.5-5.30)	2.05 (0.60-6.97)	1.88 (0.51-6.95)	1.87 (0.51-6.88)
Vyötärönympäryys, cm	1.02 (0.99-1.05)	1.02 (0.99-1.05)	1.01 (0.98-1.04)	
GRS ^a				
Pieni riski, alin 10%		1.00	1.00	1.00
Tavanomainen riski		3.00 (0.61-14.69)	2.98 (0.60-14.73)	3.38 (0.67-17.19)
Korkea riski, ylin 10%		5.54 (0.91-33.74)	6.59 (1.04-41.62)	8.42 (1.28-55.65)
Menopausin ajankohta				
53-68 -vuotiaana		1.00	1.00	1.00
48-52 -vuotiaana		1.21 (0.50-2.93)	1.26 (0.51-3.10)	1.31 (0.51-3.35)
43-47 -vuotiaana		1.56 (0.58-4.20)	1.91 (0.70-5.25)	2.20 (0.76-6.33)
32-42 -vuotiaana		1.86 (0.56-6.19)	2.41 (0.70-8.33)	2.32 (0.66-8.21)
Hormonikorvaushoito				
Käytössä ≥ 6 vuotta			1.00	1.00
Käytössä < 6 vuotta			2.37 (0.55-10.21)	2.40 (0.54-10.62)
Ei koskaan käyttänyt			3.76 (1.33-10.68)	3.47 (1.17-10.31)
Koulutuksen kesto, vuosissa				0.85 (0.73-0.99)
Liikunnan määrä				
Paljon tai erittäin paljon				1.00
Kohtalaisesti				1.26 (0.49-3.22)
Ei lainkaan tai vähän				2.37 (0.85-6.58)

1.00=vertailuryhmä, ^a = Sepelvaltimotaudin geneettinen riskisumma

Kovarianssianalyysin tulokset on esitetty taulukossa 3. Sepelvaltimotaudin geneettisen riskisumman yhteys menopaussin ajankohtaan ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0.280$). Ryhmittäisissä vertailuissa havaittiin, että menopaussin ajankohdan vaihtelu oli suurinta sepelvaltimotaudin matalan ja korkean geneettisen riskisumman ryhmien välillä, mutta jäi alle tilastollisen merkitsevyystason ($p=0.054$). Arvio sepelvaltimotaudin geneettisen riskisumman menopaussia selittävästä osuudesta oli hyvin pieni, vain 0,9 %. Menopaussin keskiarvo kuitenkin laski johdonmukaisesti matalimmasta riskiluokasta korkeaan. Tupakointi ilmeni merkitsevänä kovariaattina ($p=0.047$). Tupakoinnin yhteyttä menopausiin tarkasteltiin vielä Kruskal–Wallisin testillä, jonka mukaan tupakoitsijat kokivat todennäköisemmin varhaisemman menopaussin kuin ei tupakoivat tutkittavat ($p=0.035$).

TAULUKKO 3. Menopaussin ajankohdan vaihtelu sepelvaltimotaudin geneettisen riskisumman mukaan.

Sepelvaltimotaudin geneettinen riskisumma	Menopaussin keskiarvo*	95% luottamusväli	n
Pieni riski, alin 10%	50.28	48.87-51.69	42
Matala riski, alempi 40%	49.48	48.77-50.19	164
Kohonnut riski, ylempi 40%	49.32	48.62-50.03	167
Korkea riski, ylin 10%	48.29	46.83-49.75	39

*Adjustoitu tupakoinnilla, painoindeksillä ja koulutusvuosilla
 $F(3,405)=1.282$, $p=0.280$, $\eta^2=0.009$

9 POHDINTA

Sepelvaltimotauti on maailmanlaajuisesti tutkituimpia sairauksia sen yleisyyden sekä laajasti ulottuvien yhteiskunnallisten vaikutusten vuoksi. Vaikka sepelvaltimotaudin sukupuolierot ovat selkeät, naisten sepelvaltimotaudin erityispiirteitä ja mekanismeja ei vielä tunneta eikä hyödynnetä terveyden edistämisessä riittävästi (Agarwala ym. 2020). Naisten sepelvaltimotaudin kehittymisen erityispiirteitä selittävät osittain perustavanlaatuiset biologiset tekijät (Taqueti ym. 2017), kuten estrogeenin vaikutukset elimistössä (Fredette ym. 2018; Feldman 2020), mutta mahdollisesti myös geeniperimä sekä geenien sukupuolityypillinen toiminta (Hoffmann ym. 2018; Sarnowski ym. 2018; Rask-Andersen ym. 2019). Tässä työssä tarkasteltiin sepelvaltimotaudin perinteisten riskitekijöiden lisäksi genomitietoon perustuvaa sepelvaltimotaudin geneettistä riskisummaa (Abraham ym. 2016) sekä nais erityisinä riskitekijöinä menopaussin ajankohtaa ja hormonikorvaushoitoa. Pelkästään perinteiset riskitekijät ennustivat tässä otoksessa heikosti sepelvaltimotaudin sairastavuutta. Sepelvaltimotaudin geneettinen riskisumma lisäsi selitystasetta huomattavasti ja menopaussin ajankohta sekä hormonikorvaushoidon käyttö paransivat sitä entisestään. Tässä tutkielmassa naisten sepelvaltimotaudin sairastavuutta selittivät siis suurelta osin ei-perinteiset riskitekijät.

Perinteisten riskitekijöiden vaikeusasteella ja niille altistumisen kestolla on melko lineaarinen yhteys sepelvaltimotaudin riskiin (Flint ym. 2019; Borén ym. 2020; Manfrini ym. 2020). Riskitekijöille altistumisen kesto, riskitekijöiden määrä ja hankaluus sekä riskitekijöiden yhdistelmät vaikuttavat sepelvaltimotaudin kehittymiseen hyvin yksilöllisesti (Manfrini ym. 2020), ja vasta pitkän ajan, jopa vuosikymmenien, altistuminen ilmenee oireisena sepelvaltimotautina tai sydäninfarktina (Fernández-Friera ym. 2015; Ahmadi ym. 2019). Erityisesti sepelvaltimotautiin nuorena sairastuvilla sairastumista selittävät kuitenkin myös geneettinen alttius (Inouye ym. 2018; Trinder ym. 2020b) sekä muut yksilölliset tekijät, kuten naisten hormonaalinen toiminta ja psyykinen terveys (Muka ym. 2016; O'Neil ym. 2016). Tässä tutkielmassa sepelvaltimotautia sairastavien naisten (n=53) keski-ikä oli 69,6 vuotta. Vuosituhannen vaihteessa, tässä tutkielmassa käytetyn aineiston mittaushetkellä, suurin osa suomalaisista sepelvaltimotautiin sairastuneista naisista oli yli 75-vuotiaita (Kattainen ym. 2006), eli vaikka sairastumisikä ei kyetty kontrolloimaan, voidaan kuitenkin arvioida, että

tämän tutkielman sepelvaltimotautia sairastavat olivat hieman tavanomaista nuorempia. Suurimmalla osalla tutkittavista oli vain yksi sepelvaltimotaudin perinteinen riskitekijä, ja lisäksi tupakoitsijoita ja diabeetikoita oli väestötasoon verrattuna vähemmän (tupakointi 5 % vs. 9 % ja diabetes 6 % vs. 10 %) (Laatikainen ym. 2003), joten tutkittavien voidaan arvioida olleen myös hieman tavanomaista terveempiä.

LDL-kolesterolin ja korkean systolisen verenpaineen katsotaan olevan sepelvaltimotaudin merkittävimpiä riskitekijöitä systolisen verenpaineen yleisyyden ja LDL-kolesterolin keskeisen patofysiologisen roolin vuoksi (Pencina ym. 2019; Borén ym. 2020). Tässä tutkielmassa sepelvaltimotautia sairastavien naisten LDL-kolesteroli sekä systolinen verenpaine olivat merkittävästi matalammat kuin sepelvaltimotautia sairastamattomilla naisilla. Todennäköinen syy käänteiselle yhteydelle on sepelvaltimotautidiagnoosin saaneiden naisten runsaampi kolesteroli- ja verenpainelääkkeiden käyttö. Sepelvaltimotautidiagnoosin saaneiden lääkehoito oli vuonna 2000 jo hyvin yleistä; 93 %:lle suomalaisista sepelvaltimotautipotilaista määrättiin yhtä tai useampaa verenpainetta alentavaa lääkettä ja 64 %:lle jokin kolesterolilääke (Kotseva ym. 2001; Ahola ym. 2010). Korkeammassa sosioekonomisessa asemassa olevat käyttävät määrättyjä sydänlääkkeitä tunnollisemmin (Ohm ym. 2021), ja koulutusvuosien lisääminen tämän tutkielman analyysiin vahvistikin systolisen verenpaineen käänteistä yhteyttä. Perinteisistä riskitekijöistä iän, tupakoinnin, diabeteksen ja liikunnan määrän yhteyden suunta oli kuitenkin linjassa aikaisemman kirjallisuuden kanssa (Cheng ym. 2018; Manfrini ym. 2020). Koska aikaisempaa tupakointihistoriaa ei kontrolloitu ja terveydentilassa tapahtuva muutos, esimerkiksi sepelvaltimotautidiagnoosin saaminen, on yleisimpiä syitä tupakoinnin lopettamiseen (McCaul ym. 2006), on mahdollista, että tupakoinnin jo lopettaneiden riski on arvioitu väärin.

Sepelvaltimotaudin taustalla olevia yli miljoonaa geenivarianttia hyödyntämällä on luotu sepelvaltimotaudin geneettinen riskisumma, jonka avulla voidaan arvioida yksilöllinen sepelvaltimotautiin sairastumisen riski (Abraham ym. 2016; Inouye ym. 2018). Yksinkertaistettuna, runsaasti sepelvaltimotaudille altistavia geenivariantteja omaavilla on korkeampi geneettinen riskisumma, ja he sairastuvat todennäköisemmin ja aikaisemmin kuin matalamman geneettisen riskin omaavat (Abraham ym. 2016). Tämä todentui myös tässä työssä korkeimman riskiryhmän yli kahdeksankertaisena todennäköisyytenä sairastaa

sepelvaltimotautia verrattuna matalan riskiryhmän naisiin. Sepelvaltimotaudin geneettinen riskisumma tarkoittaa sairastumisriskiä entisestään yhdistettynä perinteisiin riskitekijöihin (Elliott ym. 2020; Mars ym. 2020), mutta riskisumman avulla on myös mahdollisuus arvioida sairastumisriskiä itsenäisesti ja hyvin varhain, ennen kuin muita sepelvaltimotaudin riskitekijöitä on havaittavissa (Natarajan 2018). Sepelvaltimotaudin geneettisen riskisumman lisääminen analyysiin perinteisten riskitekijöiden rinnalle lisäsi myös tässä työssä sepelvaltimotaudin sairastavuuden selitysasetta (11,8 % → 20,0 %). Otoksen tutkittavilla oli melko vähän perinteisiä riskitekijöitä, mikä luultavasti korosti geneettisen riskisumman osuutta sairastavuuden selittäjänä, mutta samalla myös sen tarpeellisuutta hieman tavanomaista nuorempien ja terveempien naisten sepelvaltimotaudin riskinarviossa.

Menopausin ajankohdalla on käännteinen ja melko lineaarinen yhteys sepelvaltimotaudin riskiin (Shen ym. 2017a; Zhu ym. 2019a) ja keskeinen tekijä tässä yhteydessä on naishormoni estrogeeni (Feldman 2020). Menopausin ajankohta on yhteydessä sepelvaltimotautiin vaikuttamalla perinteisten riskitekijöiden kehittymiseen (de Kat ym. 2017; Muka ym. 2017), mutta myös itsenäisesti, riskitekijätasosta riippumatta (Muka ym. 2016; Dam ym. 2019; Honigberg ym. 2019). Hormonikorvaushoitoa käytetään korvaamaan hiipuvaa estrogeenituotantoa, ja lähellä menopausin ajankohtaa aloitettuna se vähentää sepelvaltimotaudin riskiä (Chester ym. 2018; Oliver-Williams ym. 2019). Menopausin ja hormonikorvaushoidon itsenäisen vaikutuksen katsotaan liittyvän estrogeenin solutason mekanismeihin, kuten typpioksidin tuotantoon, oksidatiiviseen stressiin, lipoproteiinien aterogeenisyyteen sekä tulehdusprosesseihin (Fredette ym. 2018; Ghaffari ym. 2018; Liu ym. 2019).

Tämä tutkielma oli linjassa kirjallisuuden kanssa; varhaisemman menopausin kokevilla näytti olevan hieman suurempi sepelvaltimotaudin sairastamisen todennäköisyys, ja naiset, jotka eivät olleet koskaan käyttäneet hormonikorvaushoitoa, sairastivat yli kolme kertaa todennäköisemmin. Vaikka menopausin itsenäinen yhteys on selkeä, riskin suuruus on arvioitu verrattain pieneksi (Dam ym. 2019; Honigberg ym. 2019), ollen myös tässä työssä noin 1 %:n luokkaa. Menopausin ja hormonikorvaushoidon käytön lisääminen analyysiin paransivat kuitenkin selitysasetta selkeästi (20,0 % → 22,9 %). Ottaen huomioon, että menopaussi ja hormonikorvaushoito vaikuttavat sepelvaltimotaudin riskiin hyvin monitekijäisten solutason

prosessien kautta, voidaan muuttujia pitää vähintäänkin kiinnostavina, jollei jopa merkityksellisinä tekijöinä analyysissa.

Matalan koulutustason omaavilla naisilla on suuremmasta riskitekijäkuormasta johtuen runsaammin sepelvaltimotautia (Koskinen ym. 2018). Vaikka tämän tutkielman analyysissa otettiin huomioon merkittävimpien riskitekijöiden vaikutus, kasvoi sepelvaltimotaudin sairastavuuden todennäköisyys 15 % jokaista vähäisempää koulutusvuotta kohden. Koulutus on yhteydessä terveyseroihin ja kuolleisuuteen myös työuran jälkeen, säilyen hyvin korkeaan ikään saakka (Huisman ym. 2003; Fors & Thorslund 2015). Koulutusvuosien yhteyttä sepelvaltimotaudin sairastavuuteen saattaakin tässä otoksessa selittää esimerkiksi heikompi myönteisyys lääkityksiä ja terveydenseurantaa kohtaan (Zhang ym. 2014), ravitsemukseen liittyvät tekijät (Psaltopoulou ym. 2017) tai stressi ja muut psyykkiset tekijät (Sumner ym. 2016). Tämän tutkielman pääanalyysin muuttujat selittivät noin neljänneksen sepelvaltimotaudin sairastavuudesta, mikä tarkoittaa, että suurinta osaa sairastavuuden taustalla olevista syistä ei tavoitettu. On todennäköistä, että selitysosuus olisi noussut ottamalla huomioon edellä esitettyjä terveydenhoitoon, ravitsemukseen ja psyykkisiin tekijöihin liittyviä seikkoja sekä tarkentamalla nykyisiä muuttujia, mutta sepelvaltimotaudin taustalla olevaa, hyvin monitekijäistä geneettisten tekijöiden sekä elintapa- ja ympäristötekijöiden yhteen kietoutumista on kuitenkin mahdotonta täysin tavoittaa.

Sepelvaltimotaudin geneettinen riskisumma ja menopaussi. Sepelvaltimotaudin geneettistä riskisummaa ei ole aikaisemmissa tutkimuksissa verrattu menopaussin ajankohtaan. Tiedetään kuitenkin, että varhaisen menopaussin geenivariantit lisäävät sepelvaltimotaudin riskiä vain naisilla, että menopaussin ajankohdan ja sepelvaltimotaudin välillä on geneettinen korrelaatio ja että vahvan sepelvaltimotaudin sukurasitteen omaavilla naisilla on suurempi todennäköisyys varhaiseen menopaussiin (Sarnowski ym. 2018; Zhu ym. 2019a). Tilastollista yhteyttä menopaussin ajankohdan ja sepelvaltimotaudin geneettisen riskisumman välillä ei tässä työssä löydetty, mutta menopaussin ajankohta vaihteli kuitenkin ennakko-oletusten mukaisesti, ollen matalin korkean geneettisen riskin ryhmässä. Tupakointi ilmeni menopaussin ajankohtaan vaikuttavana tekijänä, kuten myös tutkimuskirjallisuudessa on havaittu (Zhu ym. 2018a). Analyysissa ei kyetty ottamaan huomioon aikaisempaa tupakointihistoriaa tai painoindeksin vaihtelua, ja tulevaisuudessa analyysissä voi olla kannattavaa huomioida myös kuukautisten

alkamisen ajankohta (Mishra ym. 2019). Tämän tutkielman otoskoko oli poikkeuksellisen pieni geneettisiin analyysiin, mutta tarjosi mielenkiintoisen pilottituloksen, joka tulisi toistaa suuremmalla otoskoolla.

Monitekijäisten piirteiden ja sairauksien geneettisiä tekijöitä ja niiden vaikutusmekanismeja piirteen syntyyn ei vielä täysin tunneta (Sarnowski ym. 2018; Rao & Knowles 2019). Tämänhetkiset sepelvaltimotaudin ja menopaussin ajankohdan geneettiset riskisummat selittävät noin 27 % sepelvaltimotaudin (Inouye ym. 2018) ja noin 25 % menopaussin periytyvyydestä (Day ym. 2015), eli taustalla on luultavasti vielä lukuisia heikomman yhteyden geenivariantteja, jotka eivät sisälly geneettisiin riskisummiin. Menopaussin ja sepelvaltimotaudin katsotaan olevan toisiinsa yhteydessä geneettisen pleiotropian kautta (Sarnowski ym. 2018), mikä tarkoittaa, että saman geenin määrittämät geenituotteet voivat vaikuttaa useampaan solutoimintoon, kudokseen, elimeen ja ilmiasuun eri reittien kautta (Paaby & Rockman 2013; Bowden ym. 2017).

Voi myös olla, että molempien geneettiseen taustaan vaikuttaa pleiotropisesti myös jokin kolmas tai useampikin tekijä, esimerkiksi ikääntymiseen liittyvät geneettiset tekijät. DNA:n korjausvasteen geenivariantteja on runsaasti sekä menopaussin että sepelvaltimotaudin riskisummissa (Day ym. 2015; Shah ym. 2019), ja DNA:n vakaus ja korjausmekanismit ovat keskeinen tekijä myös ikääntymisessä (Burgess ym. 2012; Wolters & Schumacher 2013; Soares ym. 2014). Varhaisen menopaussin kokevilla ja sepelvaltimotautiin sairastuvilla myös epigeneettisesti mitattu biologinen ikääntyminen on nopeampaa kuin tavanomaisen menopaussin kokevilla ja ei-sairastavilla naisilla (Levine ym. 2016; Roetker ym. 2018; Lu ym. 2019), mikä voi viitata siihen, että geeniperimästä riippumaton aktivoituminen tai hiljentyminen vaikuttaa osaltaan sepelvaltimotaudin kehittymiseen ja menopaussin ajankohtaan. Myös muut tunnetut ikääntymisen solutason mekanismit kuten tulehdukselliset tekijät, immuunipuolustus ja oksidatiivinen stressi on liitetty sekä menopaussiin että sepelvaltimotautiin (Hamirani ym. 2008; Gameiro ym. 2010; Paneni ym. 2017). Ajatus solutason ikääntymismuutoksista sekä menopaussia että sepelvaltimotautia yhdistävänä tekijänä voi olla helppo esittää, mutta vielä vaikea todentaa, koska sairauksiin yhteydessä olevien geenivarianttien mekanismit ovat vielä suurelta osalta tuntemattomia. Vauhdilla kehittyvän genetiikan tutkimuksen tulevana haasteina tuleekin olemaan monitekijäisten

sairauksien geneettisten yksityiskohtien, piirteiden välisten syy-seuraussuhteiden ja solutason mekanismien selvittäminen.

Yleistettävyyys ja rajoitukset. Tämän tutkielman tulosten yleisessä tarkastelussa, tulkinnassa sekä vertailussa muihin tutkimuksiin tulee ottaa huomioon poikkileikkausasetelma sekä sepelvaltimotautia sairastavien hieman tavanomaista nuorempi ikä (Kattainen ym. 2006). Ottaen huomioon, että alkuperäinen FITSA-tutkimus tutki toimintakykyä ja suurimmalla osalla tämän työn tutkittavista oli vain yksi sepelvaltimotaudin riskitekijä, on tutkittaviksi saattanut myös valikoitua hieman tavanomaista terveempiä naisia. Riskitekijämittaukset, kuten vyötärön ympäryys ja verenpainemittaus, on toteutettu asiaan perehdytetyn tutkimushenkilöstön toimesta (Tiainen ym. 2004). Menneisyyteen liittyvät kysymykset ovat itseraportoituja, tutkittavien omiin muistikuviiin perustuvia. On todennäköistä, että tutkittavat ovat tarkan muistikuvan puuttuessa pyöristäneet menopaussin ajankohtansa lähimpään tasavuoteen, koska ajankohdat 40, 45 ja 50 vuotta olivat selkeästi lähivuotia yleisemmät vastausvaihtoehdot. Menopaussin ajankohdan luotettavuutta pyrittiin neliluokkaisessa muuttujassa huomioimaan siten, että tasavuodet ja niiden lähimmät vuodet sisältyivät samaan luokkaan. Menopaussin ajankohdan tarkentamiseksi kysely tulisi tehdä lähempänä menopaussin ajankohtaa tai jopa määrittää se veren hormonitasojen ja vuotopäiväkirjan avulla. Myös hormonikorvaushoidon käytön kesto ja koulutusvuosien määrä olivat itseraportoituja, joten arviot ovat voineet olla todellisuudesta poikkeavia, vaikka merkkejä tästä ei aineiston tarkastelussa tullutkaan ilmi.

Tulevissa tutkimuksissa voi myös olla tarpeen kontrolloida menopaussin tyyppi (luonnollinen/kirurginen) (Honigberg ym. 2019), menopaussista kulunut aika hormonikorvaushoidon aloittamiseen (Chester ym. 2018), hormonikorvaushoidon annos, valmiste ja annostelureitti (Shufelt & Manson 2021) sekä hormonikorvaushoidon käyttö suhteessa menopaussin ajankohtaan (Hodis ym. 2016). Lääkitystietojen sisällyttäminen analyysiin olisi ollut tarpeellista erityisesti kolesteroli- ja verenpainelääkkeiden osalta, mutta niitä ei ollut aineistosta saatavilla. Tässä työssä käytetyn geneettisen riskisumman luotettavuutta lisää sen testaus suomalaisessa populaatiossa ja se, että sukupuolten välillä ei havaittu eroja (Abraham ym. 2016). On hyvä huomioida, että käytetyn riskisumman jälkeen on valmistunut myös uudempia riskisummia, jotka huomioivat moninkertaisen määrän geenivariantteja (Inouye ym. 2018; Damask ym. 2020). Mahdollisia sukupuolten välisiä

geneettisiä eroja sairastavuudessa tullaan menetelmien kehittyessä myös tutkimaan tarkemmin (Loley ym. 2016; Khramtsova ym. 2019).

Tämä tutkielma perustuu FITSA-tutkimuksen aineistoon, jonka keruu on hyväksytty Keski-Suomen sairaanhoitopiirin eettisellä toimikunnalla, ja tutkittavat ovat antaneet suostumuksensa osallistumisestaan sekä genomitiedon käytöstä tieteellisessä tutkimuksessa (Kaprio ym. 2019). Tämän työn tutkijalla on ollut käytössään pieni anonymiksi koodattu osa-aineisto FITSA-tutkimuksen aineistosta, eikä tutkittavia ole ollut mahdollista tunnistaa. Tutkielman toteutuksessa ja aineiston säilyttämisessä on noudatettu Tutkimuseettisen neuvottelukunnan (TENK 2012) edellyttämää hyvää tieteellistä käytäntöä. Jo valmiiksi kerätyn aineiston uudelleen käyttäminen säästää sekä tutkimusresursseja että tutkittavia tutkimuksesta aiheutuneelta rasitukselta. Erityisesti tämän tutkielman kaltaisissa, asioiden yhteyksiä hahmottavassa ja pienimuotoisessa tutkimuksessa, on eettistä käyttää jo kerättyä aineistoa.

Monitekijäisten sairauksien geneettiset riskisummat ovat todennäköisesti osa tulevaisuuden terveydenhuoltoa. On pohdittu, että geneettisten riskisummien tietoa voisi esimerkiksi liittää osaksi terveysrekisteriämme, mikä mahdollistaisi että geneettinen riskimme tiettyihin sairauksiin olisi käytettävissä jopa syntymästä lähtien. Riskisummia voisi käyttää varmentamaan diagnooseja ja ennustetta sekä ohjaamaan hoitokeinoja ja preventiivisiä toimia (Wray ym. 2021). Näin laaja-alainen käyttö vaatii kuitenkin vielä kehitystyötä sekä useiden eettisten näkökulmien tarkkaa harkintaa. Sepelvaltimotaudin geneettisellä riskisummalla on mahdollisuus lisätä tasa-arvoa tunnistamalla geneettisen taustansa vuoksi korkeassa sairastumisriskissä olevat ja parantaa myös muiden riskinarviota (Widén ym. 2020), mutta se voi myös lisätä esimerkiksi varallisuudesta johtuvaa epätasa-arvoa ja terveyseroja yksilöiden sekä maiden välillä. Väärissä käsissä ja käyttötarkoituksissa geneettisillä riskisummilla voi olla myös stigmatisoiva tai etuuksia ja mahdollisuuksia epäävä rooli. On myös kyseenalaista antaa geneettistä tietoa yksilöille, jos tiedon suhteen ei ole tarjota toimintakeinoja tai ohjausta. Sepelvaltimotaudin kohdalla korkeimmassa geneettisessä riskissä olevat hyötyvät varhaisessa vaiheessa aloitetusta kolesterolilääkkeestä sekä riskitekijöiden tehokkaasta hoidosta (Khera ym. 2016; Natarajan ym. 2017), joten riskisumman hyvin suunniteltu käytäntöön soveltaminen on perusteltua. Sepelvaltimotaudin riskisumman suunnitelmallisesta käytöstä terveyden edistämiseksi suomalaisten keskuudessa onkin jo saatu positiivisia tuloksia (Widén ym. 2020).

Tulosten merkitys ja jatkotutkimushaasteet. Vaikka sepelvaltimotaudin sukupuolieroja on laajalti tarkasteltu, voi kuitenkin olla, että valtaosa tutkimustiedosta ja käytännöstä ei huomioi sukupuolieroja riittävästi (Agarwala ym. 2020). Tutkimukset osoittavat, että naisten sydäntoimenpiteistä toipuminen on hitaampaa ja komplikaatioiden määrä suurempi (Heer ym. 2017; Chaudry ym. 2020) ja naisten hoidossa on enemmän puutteita ja viiveitä kuin miesten (Alabas ym. 2017; Ibanez ym. 2018). Naisten sydäntapahtumien syyt eivät myöskään selity yhtä hyvin perinteisillä riskitekijöillä ja ateroskleroosin määrällä kuin miesten (Taqueti ym. 2017). Vaikka miehet sairastuvat sepelvaltimotautiin naisia keskimääräisesti aikaisemmin, sepelvaltimotauti on kuitenkin myös naisten yleisin eliniän odotteeseen vaikuttava sairaus, vaikuttaen arviolta 84 miljoonan naisen elämään (GHDx 2020). Naisten sepelvaltimotaudin erityispiirteiden kokonaisuus on laajempi kuin tässä tutkielmassa on käsitelty, ulottuen esimerkiksi raskausaikaan, hormonikierron tasapainoon, autoimmuunisairauksiin sekä psyykkisiin tekijöihin (Norris ym. 2020). Sekä perinteisten riskitekijöiden että biologisten tekijöiden sukupuolierot onkin pyrittävä hyödyntämään tulevaisuuden terveyden edistämässä (Agarwala ym. 2020). Käytännössä tämä voi mahdollistaa erityisessä riskissä olevien naisten joukon tunnistamisen sekä kansanterveydellisten toimien tarkemman ajoituksen ja suuntaamisen.

Erityisen kiinnostavaksi menopaussin ajankohdan ja sepelvaltimotaudin yhteyden tutkimisen tekee niiden ilmenemisen ajallinen etäisyys. Sepelvaltimotaudin geneettisen riskisumman ja menopaussin ajankohdan tutkiminen suuremmalla otoskolla voisi vahvistaa tekijöiden pleiotropisen taustan sekä korostaa menopaussin osuutta naisten sepelvaltimotaudin kehittymisessä. Menopaussin ajankohdan ja sepelvaltimotaudin geneettisen riskin yhteisvaikutuksia sepelvaltimotaudin sairastuvuuteen tulisi myös tarkastella erityisten riskiryhmien kartoittamiseksi. Onko esimerkiksi sekä varhaisen menopaussin kokevilla että korkeaan sepelvaltimotaudin geneettiseen riskiryhmään kuuluvilla naisilla erityisen suuri riski sairastua sepelvaltimotautiin, vai limittyvätkö nämä tekijät osittain toisiinsa? Tiedetään, että etenkin varhaisen menopaussin kokevat hyötyvät hormonikorvaushoidosta sepelvaltimotautiriskinsä vähentämisessä (Hodis ym. 2016; Oliver-Williams ym. 2019), joten voi olla myös kannattavaa tutkia, hyötyvätkö eri geneettisiin riskisumman ryhmiin kuuluvat naiset hormonikorvaushoidosta eri tavalla.

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että tämä tutkielma nosti esille naisten keskimääräistä varhaisemmassa vaiheessa esiintyvään sepelvaltimotautiin yhteydessä olevia riskitekijöitä, joita ei tavanomaisessa riskinarviossa huomioida. Tutkielma hyödynsi sepelvaltimotaudin geneettistä riskisummaa, osoittaen sen olevan käyttökelpoinen väline myös pienemmän otoskoon tutkimusten geneettisen riskin osuuden kuvaamisessa. Tässä tutkielmassa havaittiin menopaussin ajankohdan ja hormonikorvaushoidon käytön selittävän sepelvaltimotaudin sairastavuutta ja lisäksi sepelvaltimotaudin geneettisen riskisumman ja menopaussin ajankohdan välillä löydettiin potentiaalinen yhteys. Yhdessä aikaisemman naisten sepelvaltimotaudin erityispiirteitä koskevan tutkimustulosten kanssa, tämän tutkielman havainnot kannustavat tarkempaan ja kattavampaan nais erityiseen näkökulmaan sepelvaltimotaudin tutkimuksessa.

LÄHTEET

- Abraham, G., Havulinna, A. S., Bhalala, O. G., Byars, S. G., De Livera, A. M., Yetukuri, L., Tikkanen, E., Perola, M., Schunkert, H., Sijbrands, E. J., Palotie, A., Samani, N. J., Salomaa, V., Ripatti, S. & Inouye, M. 2016. Genomic prediction of coronary heart disease. *European Heart Journal* 37, 3267–3278. doi: 10.1093/eurheartj/ehw450.
- Agarwala, A., Michos, E. D., Samad, Z., Ballantyne, C. M. & Virani, S. S. 2020. The use of sex-specific factors in the assessment of women’s cardiovascular risk. *Circulation* 141, 592–599.
- Ahmadi, A., Argulian, E., Leipsic, J., Newby, D. E. & Narula, J. 2019. From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 74, 1608–1617.
- Ahola, T. L., Kantola, I. M., Puukka, P., Kattainen, A., Klaukka, T., Reunanen, A. & Jula, A. M. 2010. Positive change in the utilization of antihypertensive and lipid-lowering drugs among adult CHD patients in Finland: Results from a large national database between 2000 and 2006. *European Journal of Preventive Cardiology* 17, 477–485.
- Alabas, O. A., Gale, C. P., Hall, M., Rutherford, M. J., Szummer, K., Lawesson, S. S., Alfredsson, J., Lindahl, B. & Jernberg, T. 2017. Sex differences in treatments, relative survival, and excess mortality following acute myocardial infarction: National cohort study using the SWEDEHEART registry. *Journal of the American Heart Association* 6.
- Ambikairajah, A., Walsh, E. & Cherbuin, N. 2019a. Lipid profile differences during menopause: A review with meta-analysis. *Menopause* 26, 1327–1333.
- Ambikairajah, A., Walsh, E., Tabatabaei-Jafari, H. & Cherbuin, N. 2019b. Fat mass changes during menopause: a metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 221, 393-409.
- Ambrose, J. A. & Barua, R. S. 2004. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *Journal of the American College of Cardiology* 43, 1731–1737.
- Anagnostis, P., Christou, K., Artzouchaltzi, A. M., Gkekas, N. K., Kosmidou, N., Siolos, P., Paschou, S. A., Potoupnis, M., Kenanidis, E., Tsiridis, E., Lambrinouadaki, I., Stevenson, J. C. & Goulis, D. G. 2019. Early menopause and premature ovarian insufficiency are

- associated with increased risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* 180, 41–50.
- Anagnostis, P., Stevenson, J. C., Crook, D., Johnston, D. G. & Godsland, I. F. 2015. Effects of menopause, gender and age on lipids and high-density lipoprotein cholesterol subfractions. *Maturitas* 81, 62–68.
- Appiah, D., Schreiner, P. J., Bower, J. K., Sternfeld, B., Lewis, C. E. & Wellons, M. F. 2015. Is Surgical Menopause Associated With Future Levels of Cardiovascular Risk Factor Independent of Antecedent Levels? The CARDIA Study. *American Journal of Epidemiology* 182, 991–999.
- Appiah, D., Winters, S. J. & Hornung, C. A. 2014. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care* 37, 725–733.
- Arnold, A. P., Cassis, L. A., Eghbali, M., Reue, K. & Sandberg, K. 2017. Sex Hormones and Sex Chromosomes Cause Sex Differences in the Development of Cardiovascular Diseases. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 37, 746–756.
- Van Asselt, K. M., Kok, H. S., Pearson, P. L., Dubas, J. S., Peeters, P. H. M., Te Velde, E. R. & Van Noord, P. A. H. 2004. Heritability of menopausal age in mothers and daughters. *Fertility and Sterility* 82, 1348–1351.
- Balaton, B. P. & Brown, C. J. 2016. Escape Artists of the X Chromosome. *Trends in Genetics* 32, 348–359.
- Daniels, T. F., Killinger, K. M., Michal, J. J., Wright, R. W. & Jiang, Z. 2009. Lipoproteins, cholesterol homeostasis and cardiac health. *International Journal of Biological Sciences* 5, 474–488. doi: 10.7150/ijbs.5.474.
- Di Bartolo, B. A., Psaltis, P. J., Bursill, C. A. & Nicholls, S. J. 2018. Translating Evidence of HDL and Plaque Regression. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 38, 1961–1968.
- Basatemur, G. L., Jørgensen, H. F., Clarke, M. C. H., Bennett, M. R. & Mallat, Z. 2019. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology* 16, 727–744.
- Beckman, J. A., Creager, M. A. & Libby, P. 2002. Diabetes and atherosclerosis epidemiology, pathophysiology, and management. *Journal of the American Medical Association* 287, 2570–2581.
- Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Wilkins, E. & Townsend, N. 2016. Trends in the epidemiology of cardiovascular disease in the UK. *Heart* 102, 1945–1952.

- Bloch Thomsen, P. E., Jons, C., Pekka Raatikainen, M. J., Moerch Joergensen, R., Hartikainen, J., Virtanen, V., Boland, J., Anttonen, O., Gang, U. J., Hoest, N., Boersma, L. V. A., Platou, E. S., Becker, D., Messier, M. D. & Huikuri, H. V. 2010. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: The Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation* 122, 1258–1264.
- Boggia, J., Thijs, L., Hansen, T. W., Li, Y., Kikuya, M., Björklund-Bodegård, K., Richart, T., Ohkubo, T., Jeppesen, J., Torp-Pedersen, C., Dolan, E., Kuznetsova, T., Olszanecka, A., Tikhonoff, V., Malyutina, S., Casiglia, E., Nikitin, Y., Lind, L., Maestre, G., Sandoya, E., Kawecka-Jaszcz, K., Imai, Y., Wang, J., Ibsen, H., O'Brien, E. & Staessen, J. A. 2011. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension* 57, 397–405.
- Böhm, M., Schumacher, H., Teo, K. K., Lonn, E., Mahfoud, F., Mann, J. F. E., Mancia, G., Redon, J., Schmieder, R., Weber, M., Sliwa, K., Williams, B. & Yusuf, S. 2018. Achieved diastolic blood pressure and pulse pressure at target systolic blood pressure (120–140 mmHg) and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *European Heart Journal* 39, 3105–3114.
- Bonaccorsi, G., Trentini, A., Greco, P., Tisato, V., Gemmati, D., Bianchi, N., Giganti, M., Rossini, M., Guglielmi, G. & Cervellati, C. 2019. Changes in adipose tissue distribution and association between uric acid and bone health during menopause transition. *International Journal of Molecular Sciences* 20. doi: 10.3390/ijms20246321.
- Borén, J., Chapman, M., Krauss, R. M., Packard, C. J., Bentzon, J. F., Binder, C. J., Daemen, M. J., Demer, L. L., Hegele, R. A., Nicholls, S. J., Nordestgaard, B. G., Watts, G. F., Bruckert, E., Fazio, S., Ference, B. A., Graham, I., Horton, J. D., Landmesser, U., Laufs, U., Masana, L., Pasterkamp, G., Raal, F. J., Ray, K. K., Schunkert, H., Taskinen, M. R., van de Sluis, B., Wiklund, O., Tokgozoglul, L., Catapano, A. L. & Ginsberg, H. N. 2020. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: Pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal* 41, 2313–2330.
- Borodulin, K., Vartiainen, E., Peltonen, M., Jousilahti, P., Juolevi, A., Laatikainen, T.,

- Männistö, S., Salomaa, V., Sundvall, J. & Puska, P. 2015. Forty-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *European Journal of Public Health* 25, 539–546.
- Bots, S. H., Peters, S. A. E. & Woodward, M. 2017. Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: A global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010. *BMJ Global Health* 2. doi:10.1136/bmjgh-2017-000298.
- Bowden, J., Del Greco M, F., Minelli, C., Davey Smith, G., Sheehan, N. & Thompson, J. 2017. A framework for the investigation of pleiotropy in two-sample summary data Mendelian randomization. *Statistics in Medicine* 36, 1783–1802.
- Bowden, J., Smith, G. D. & Burgess, S. 2015. Mendelian randomization with invalid instruments: Effect estimation and bias detection through Egger regression. *International Journal of Epidemiology* 44, 512–525.
- Brand, J. S., Onland-Moret, N. C., Eijkemans, M. J. C., Tjønneland, A., Roswall, N., Overvad, K., Fagherazzi, G., Clavel-Chapelon, F., Dossus, L. & Lukanova, A. 2015. Diabetes and onset of natural menopause: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Human Reproduction* 30, 1491–1498.
- Brand, J. S., Van Der Schouw, Y. T., Onland-Moret, N. C., Sharp, S. J., Ong, K. K., Khaw, K. T., Ardanaz, E. & Amiano, P. 2013. Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: Results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care* 36, 1012–1019.
- Bulik-Sullivan, B., Finucane, H. K., Anttila, V., Gusev, A., Day, F. R., Loh, P.-R., Perry, J. R. B., Patterson, N., Robinson, E. B., Daly, M. J., Price, A. L. & Neale, B. M. 2015. ReproGen Consortium 8 , Psychiatric Genomics Consortium 8 , Genetic Consortium for Anorexia Nervosa of the Wellcome Trust Case Control Consortium 3 8. *Nature Genetics* 47, 1–3.
- Bundy, J. D., Li, C., Stuchlik, P., Bu, X., Kelly, T. N., Mills, K. T., He, H., Chen, J., Whelton, P. K. & He, J. 2017. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiology* 2, 775–781.
- Burgess, R. C., Misteli, T. & Oberdoerffer, P. 2012. DNA damage, chromatin, and transcription: The trinity of aging. *Current Opinion in Cell Biology* 24, 724–730.
- Canavez, F. S., Werneck, G. L., Parente, R. C. M., Celeste, R. K. & Faerstein, E. 2011. The association between educational level and age at the menopause: A systematic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 283, 83–90.
- Canto, J. G., Rogers, W. J., Goldberg, R. J., Peterson, E. D., Wenger, N. K., Vaccarino, V.,

- Kiefe, C. I., Frederick, P. D., Sopko, G. & Zheng, Z. J. 2012. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 307, 813–822.
- Casanova, G., Ramos, R. B., Ziegelmann, P. & Spritzer, P. M. 2015. Effects of low-dose versus placebo or conventional-dose postmenopausal hormone therapy on variables related to cardiovascular risk: A systematic review and meta-analyses of randomized clinical trials. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 100, 1028–1037.
- Di Cesare, M., Bentham, J., Stevens, G. A., Zhou, B., Danaei, G., Lu, Y., Bixby, H., Cowan, M. J., Riley, L. M., Hajifathalian, K., Fortunato, L., Taddei, C., Bennett, J. E. & Ikeda, N. 2016. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *The Lancet* 387, 1377–1396.
- Chaudry, H. I., Lee, J., Li, S. X., Gasperetti, A., Lee, K. M., Zbib, N. H., Amakiri, I. C., Andrus, B. W. & DeVries, J. T. 2020. Sex differences in acute bleeding and vascular complications following percutaneous coronary intervention between 2003 and 2016: Trends from the Dartmouth Dynamic Registry. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. doi:10.1016/j.carrev.2020.07.028.
- Chen, H. Y., Gore, J. M., Lapane, K. L., Yarzebski, J., Person, S. D., Gurwitz, J. H., Kiefe, C. I. & Goldberg, R. J. 2015. A 35-year perspective (1975 to 2009) into the long-term prognosis and hospital management of patients discharged from the hospital after a first acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 116, 24–29.
- Cheng, Wenke, Zhang, Z., Cheng, Wensi, Yang, C., Diao, L. & Liu, W. 2018. Associations of leisure-time physical activity with cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of 44 prospective cohort studies. *European Journal of Preventive Cardiology* 25, 1864–1872.
- Chester, R. C., Kling, J. M. & Manson, J. A. E. 2018. What the Women’s Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy. *Clinical Cardiology* 41, 247–252.
- Christiansen, M. K., Nissen, L., Winther, S., Møller, P. L., Frost, L., Johansen, J. K., Jensen, H. K., Guðbjartsson, D., Holm, H., Stefánsson, K., Bøtker, H. E., Böttcher, M. & Nyegaard, M. 2020. Genetic Risk of Coronary Artery Disease, Features of Atherosclerosis, and Coronary Plaque Burden. *Journal of the American Heart Association* 9. doi:10.1161/JAHA.119.014795.

- Conroy, R. M., Pyörälä, K., Fitzgerald, A. P., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., De Bacquer, D., Ducimetière, F., Jousilahti, P., Keil, U., Njølstad, I., Oganov, R. G., Thomsen, T., Tunstall-Pedoe, H., Tverdal, A., Wedel, H., Whincup, P., Wilhelmsen, L., Graham, I M & Graham, Ian M. 2003. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project on behalf of the SCORE project group 1. *European Heart Journal* 24, 987–1003.
- Corona, G., Rastrelli, G., Di Pasquale, G., Sforza, A., Mannucci, E. & Maggi, M. 2018. Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of Sexual Medicine* 15, 1260–1271.
- Costanian, C., McCague, H. & Tamim, H. 2018. Age at natural menopause and its associated factors in Canada: Cross-sectional analyses from the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause* 25, 265–272.
- Dam, V., Van Der Schouw, Y. T., Onland-Moret, N. C., Groenwold, R. H. H., Peters, S. A. E., Burgess, S., Wood, A. M., Chirlaque, M. D., Moons, K. G. M. & Oliver-Williams, C. 2019. Association of menopausal characteristics and risk of coronary heart disease: A pan-European case-cohort analysis. *International Journal of Epidemiology* 48, 1275–1285.
- Damask, A., Steg, P. G., Schwartz, G. G., Szarek, M., Hagström, E., Badimon, L., Chapman, M. J., Boileau, C., Tsimikas, S., Ginsberg, H. N., Banerjee, P., Manvelian, G., Porady, R., Hess, S., Overton, J. D., Lotta, L. A., Yancopoulos, G. D., Abecasis, G. R., Baras, A. & Paulding, C. 2020. Patients with High Genome-Wide Polygenic Risk Scores for Coronary Artery Disease May Receive Greater Clinical Benefit from Alirocumab Treatment in the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Circulation*, 624–636.
- Davey, D. A. 2018. Menopausal hormone therapy: a better and safer future. *Climacteric* 21, 454–461.
- Day, F. R., Ruth, K. S., Thompson, D. J., Lunetta, K. L., Pervjakova, N., Chasman, D. I., Stolk, L., Finucane, H. K., Sulem, P., Bulik-Sullivan, B., Esko, T., Johnson, A. D., Elks, C. E., Franceschini, N., He, C., Altmaier, E., Brody, J. A., Franke, L. L., EHuffman, J., Keller, M. F., McArdle, P. F., Nutile, T., Porcu, E., Robino, A., Rose, L. M. & Schick, U. M. 2015. Large-scale genomic analyses link reproductive aging to hypothalamic signaling, breast cancer susceptibility and BRCA1-mediated DNA repair. *Nature Genetics* 47, 1294–1303.
- Deac, O. M., Mills, J. L., Gardiner, C. M., Shane, B., Quinn, L., Midttun, Ø., McCann, A.,

- Meyer, K., Ueland, P. M., Fan, R., Lu, Z., Brody, L. C. & Molloy, A. M. 2016. Serum Immune System Biomarkers Neopterin and Interleukin-10 Are Strongly Related to Tryptophan Metabolism in Healthy Young Adults. *The Journal of Nutrition* 146, 1801–1806.
- Dikilitas, O., Schaid, D. J., Kosel, M. L., Carroll, R. J., Chute, C. G., Denny, J. A., Fedotov, A., Feng, Q. P., Hakonarson, H., Jarvik, G. P., Lee, M. T. M., Pacheco, J. A., Rowley, R., Sleiman, P. M., Stein, C. M., Sturm, A. C., Wei, W. Q., Wiesner, G. L., Williams, M. S., Zhang, Y., Manolio, T. A. & Kullo, I. J. 2020. Predictive Utility of Polygenic Risk Scores for Coronary Heart Disease in Three Major Racial and Ethnic Groups. *American Journal of Human Genetics* 106, 707–716.
- DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C. & Oram, R. A. 2018. Type 1 diabetes. *The Lancet* 391, 2449–2462.
- Ding, N., Sang, Y., Chen, J., Ballew, S. H., Kalbaugh, C. A., Salameh, M. J., Blaha, M. J., Allison, M., Heiss, G., Selvin, E., Coresh, J. & Matsushita, K. 2019. Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases. *Journal of the American College of Cardiology* 74, 498–507.
- Djekic, D., Angerås, O., Lappas, G., Fagman, E., Fagerberg, B., Bergström, G. & Rosengren, A. 2018. Impact of socioeconomic status on coronary artery calcification. *European Journal of Preventive Cardiology* 25, 1756–1764.
- Dudbridge, F. 2016. Polygenic Epidemiology. *Genetic Epidemiology* 40, 268–272.
- Eales, J. M., Maan, A. A., Xu, X., Michoel, T., Hallast, P., Batini, C., Zadik, D., Prestes, P. R., Molina, E., Denniff, M., Schroeder, J., Bjorkegren, J. L. M., Thompson, J., Maffia, P., Guzik, T. J., Keavney, B., Jobling, M. A., Samani, N. J., Charchar, F. J. & Tomaszewski, M. 2019. Human Y Chromosome Exerts Pleiotropic Effects on Susceptibility to Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 39, 2386–2401.
- Elliott, J., Bodinier, B., Bond, T. A., Chadeau-Hyam, M., Evangelou, E., Moons, K. G. M., Dehghan, A., Muller, D. C., Elliott, P. & Tzoulaki, I. 2020. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score-Enhanced Prediction Model vs a Clinical Risk Score for Coronary Artery Disease. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 323, 636–645.
- Faubion, S. S., Kuhle, C. L., Shuster, L. T. & Rocca, W. A. 2015. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric* 18, 483–491.

- Feldman, R. D. 2020. Sex-Specific Determinants of Coronary Artery Disease and Atherosclerotic Risk Factors: Estrogen and Beyond. *The Canadian journal of cardiology* 36, 706–711.
- Fernández-Friera, L., Peñalvo, J. L., Fernández-Ortiz, A., Ibañez, B., López-Melgar, B., Laclaustra, M., Oliva, B., Mocoroa, A., Mendiguren, J., De Vega, V. M., García, L., Molina, J., Sánchez-González, J., Guzmán, G., Alonso-Farto, J. C., Guallar, E., Civeira, F., Sillesen, H., Pocock, S., Ordovás, J. M., Sanz, G., Jiménez-Borreguero, L. J. & Fuster, V. 2015. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation* 131, 2104–2113.
- Figtree, G., Vernon, S. & Nicholls, S. 2020. Taking the next steps to implement polygenic risk scoring for improved risk stratification and primary prevention of coronary artery disease. *Royal North Shore Hospital* 12. doi:10.1093/eurjpc/zwaa030.
- FINRISKI. 2020. FINRISKI-laskuri. Terveysten- ja hyvinvoinninlaitos. Viitattu 29.11.2020. www.thl.fi/fi/web/kansantaudit/sydan-ja-verisuonitaudit/finriski-laskuri.
- Fistarol, M., Rezende, C. R., Figueiredo Campos, A. L., Kakehasi, A. M. & Geber, S. 2019. Time since menopause, but not age, is associated with increased risk of osteoporosis. *Climacteric* 22, 523–526.
- Flint, A. C., Conell, C., Ren, X., Banki, N. M., Chan, S. L., Rao, V. A., Melles, R. B. & Bhatt, D. L. 2019. Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes. *New England Journal of Medicine* 381, 243–251.
- Ford, E. S., Ajani, U. A., Croft, J. B., Critchley, J. A., Labarthe, D. R., Kottke, T. E., Giles, W. H. & Capewell, S. 2007. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980–2000. *New England Journal of Medicine* 356, 2388–2398.
- Fors, S. & Thorslund, M. 2015. Enduring inequality: educational disparities in health among the oldest old in Sweden 1992–2011. *International Journal of Public Health* 60, 91–98.
- Fredette, N. C., Meyer, M. R. & Prossnitz, E. R. 2018. Role of GPER in estrogen-dependent nitric oxide formation and vasodilation. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 176, 65–72.
- Gameiro, C. M., Romão, F. & Castelo-Branco, C. 2010. Menopause and aging: Changes in the immune system - A review. *Maturitas* 67, 316–320.
- Gersh, F. L. & Lavie, C. J. 2020. Menopause and hormone replacement therapy in the 21st

- century. *Heart* 106, 479–481.
- Ghaffari, S., Naderi Nabi, F., Sugiyama, M. G. & Lee, W. L. 2018. Estrogen Inhibits LDL (Low-Density Lipoprotein) Transcytosis by Human Coronary Artery Endothelial Cells via GPER (G-Protein–Coupled Estrogen Receptor) and SR-BI (Scavenger Receptor Class B Type 1). *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 38, 2283–2294.
- GHDx. 2020. Global Health Data Exchange. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation. Viitattu 10.3.2021. www.ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool.
- Godsland, I. F. 2005. Oestrogens and insulin secretion. *Diabetologia* 48, 2213–2220.
- Gold, E. B., Crawford, S. L., Avis, N. E., Crandall, C. J., Matthews, K. A., Waetjen, L. E., Lee, J. S., Thurston, R., Vuga, M. & Harlow, S. D. 2013. Factors Related to Age at Natural Menopause: Longitudinal Analyses From SWAN. *American Journal of Epidemiology* 178, 70–83.
- Gong, D., Sun, J., Zhou, Y., Zou, C. & Fan, Y. 2016. Early age at natural menopause and risk of cardiovascular and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective observational studies. *International Journal of Cardiology* 203, 115–119.
- Gottschalk, M. S., Eskild, A., Hofvind, S., Gran, J. M. & Bjelland, E. K. 2020. Temporal trends in age at menarche and age at menopause: A population study of 312 656 women in Norway. *Human Reproduction* 35, 464–471.
- Grady, D., Herrington, D., Bittner, V., Blumenthal, R., Davidson, M., Hlatky, M., Hsia, J., Hulley, S., Herd, A., Khan, S., Kristin Newby, L., Waters, D., Vittinghoff, E. & Wenger, N. 2002. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *Journal of the American Medical Association* 288, 49–57.
- Gratten, J. & Visscher, P. M. 2016. Genetic pleiotropy in complex traits and diseases: Implications for genomic medicine. *Genome Medicine* 8. Doi:10.1186/s13073-016-0332.
- Greendale, G. A., Sternfeld, B., Huang, M. H., Han, W., Karvonen-Gutierrez, C., Ruppert, K., Cauley, J. A., Finkelstein, J. S., Jiang, S. F. & Karlamangla, A. S. 2019. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight* 4. doi: 10.1172/jci.insight.124865.
- Guagliumi, G., Capodanno, D., Saia, F., Musumeci, G., Tarantini, G., Garbo, R., Tumminello, G., Sirbu, V., Coccato, M., Fineschi, M., Trani, C., De Benedictis, M., Limbruno, U., De Luca, L., Niccoli, G., Bezerra, H., Ladich, E., Costa, M., Biondi Zoccai, G. & Virmani, R.

2014. Mechanisms of atherothrombosis and vascular response to primary percutaneous coronary intervention in women versus men with acute myocardial infarction: Results of the OCTAVIA study. *JACC: Cardiovascular Interventions* 7, 958–968.
- Gunning, M. N. & Fauser, B. C. J. M. 2017. Are women with polycystic ovary syndrome at increased cardiovascular disease risk later in life? *Climacteric* 20, 222–227.
- Hamirani, Y. S., Pandey, S., Rivera, J. J., Ndumele, C., Budoff, M. J., Blumenthal, R. S. & Nasir, K. 2008. Markers of inflammation and coronary artery calcification: A systematic review. *Atherosclerosis* 201, 1–7.
- Hartiala, J. A., Wilson Tang, W. H., Wang, Z., Crow, A. L., Stewart, A. F. R., Roberts, R., McPherson, R., Erdmann, J., Willenborg, C., Hazen, S. L. & Allayee, H. 2016. Genome-wide association study and targeted metabolomics identifies sex-specific association of CPS1 with coronary artery disease. *Nature Communications* 7. Doi: 10.1038/ncomms10558.
- Heer, T., Hochadel, M., Schmidt, K., Mehilli, J., Zahn, R., Kuck, K. H., Hamm, C., Böhm, M., Ertl, G., Hoffmeister, H. M., Sack, S., Senges, J., Massberg, S., Gitt, A. K. & Zeymer, U. 2017. Sex Differences in Percutaneous Coronary Intervention-Insights From the Coronary Angiography and PCI Registry of the German Society of Cardiology. *Journal of the American Heart Association* 6. Doi:10.1161/JAHA.116.004972.
- Hermida, R. C., Ayala, D. E., Mojón, A., Fontao, M. J., Chayán, L. & Fernández, J. R. 2013. Differences between men and women in ambulatory blood pressure thresholds for diagnosis of hypertension based on cardiovascular outcomes. *Chronobiology International* 30, 221–232.
- Heusch, G. & Gersh, B. J. 2017. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: A continual challenge. *European Heart Journal* 38, 774–784.
- Hodis, H. N., Mack, W. J., Henderson, V. W., Shoupe, D., Budoff, M. J., Hwang-Levine, J., Li, Y., Feng, M., Dustin, L., Kono, N., Stanczyk, F. Z., Selzer, R. H. & Azen, S. P. 2016. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *New England Journal of Medicine* 374, 1221–1231.
- Hoffmann, T. J., Theusch, E., Haldar, T., Ranatunga, D. K., Jorgenson, E., Medina, M. W., Kvale, M. N., Kwok, P. Y., Schaefer, C., Krauss, R. M., Iribarren, C. & Risch, N. 2018. A large electronic-health-record-based genome-wide study of serum lipids. *Nature Genetics*

50, 401–413.

- Hollands, G. J., French, D. P., Griffin, S. J., Prevost, A. T., Sutton, S., King, S. & Marteau, T. M. 2016. The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: Systematic review with meta-analysis. *BMJ* 352. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i1102>.
- Honigberg, M. C., Zekavat, S. M., Aragam, K., Finneran, P., Klarin, D., Bhatt, D. L., Januzzi, J. L., Scott, N. S. & Natarajan, P. 2019. Association of Premature Natural and Surgical Menopause With Incident Cardiovascular Disease. *JAMA* 322, 2411–2421.
- Huisman, M., Kunst, A. E. & Mackenbach, J. P. 2003. Socioeconomic inequalities in morbidity among the elderly; A European overview. *Social Science and Medicine* 57, 861–873.
- Huxley, R., Barzi, F. & Woodward, M. 2006. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: Meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *British Medical Journal* 332, 73–76.
- Huxley, R. R., Peters, S. A. E., Mishra, G. D. & Woodward, M. 2015. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 3, 198–206.
- Huxley, R. R. & Woodward, M. 2011. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *The Lancet* 378, 1297–1305.
- Hyvärinen, M., Karvanen, J., Aukee, P., Tammelin, T. H., Sipilä, S., Kujala, U. M., Kovanen, V., Rantalainen, T. & Laakkonen, E. K. 2021. Predicting the age at natural menopause in middle-aged women. *Menopause* 12. doi: 10.1097/GME.0000000000001774.
- Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., Caforio, A. L. P., Crea, F., Goudevenos, J. A. & Halvorsen, S. 2018. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 39, 119–177.
- Inouye, M., Abraham, G., Nelson, C. P., Wood, A. M., Sweeting, M. J., Dudbridge, F., Lai, F. Y., Kaptoge, S., Brozynska, M., Wang, T., Ye, S., Webb, T. R., Rutter, M. K., Tzoulaki, I., Patel, R. S., Loos, R. J. F., Keavney, B., Hemingway, H., Thompson, J., Watkins, H., Deloukas, P., Di Angelantonio, E., Butterworth, A. S., Danesh, J. & Samani, N. J. 2018. Genomic Risk Prediction of Coronary Artery Disease in 480,000 Adults: Implications for Primary Prevention. *Journal of the American College of Cardiology* 72, 1883–1893.

- Izzo, J. L., Levy, D. & Black, H. R. 2000. Importance of Systolic Blood Pressure in Older Americans. *Hypertension* 35, 1021–1024.
- Janssen, I., Powell, L. H., Jasielec, M. S. & Kazlauskaitė, R. 2015. Covariation of change in bioavailable testosterone and adiposity in midlife women. *Obesity* 23, 488–494.
- Joakimsen, O., Bønaa, K. H., Stensland-Bugge, E. & Jacobsen, B. K. 2000. Population-based study of age at menopause and ultrasound assessed carotid atherosclerosis - The Tromsø Study. *Journal of Clinical Epidemiology* 53, 525–530.
- Jousilahti, P., Laatikainen, T., Peltonen, M., Borodulin, K., Männistö, S., Jula, A., Salomaa, V., Harald, K., Puska, P. & Vartiainen, E. 2016. 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* 352. doi: 10.1136/bmj.i721.
- Kannel, W. B. 2000. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *American Journal of Cardiology* 85, 251–255.
- Kaprio, J., Bollepalli, S., Buchwald, J., Iso-Markku, P., Korhonen, T., Kovanen, V., Kujala, U., Laakkonen, E. K., Latvala, A., Leskinen, T., Lindgren, N., Ollikainen, M., Piirtola, M., Rantanen, T., Rinne, J., Rose, R. J., Sillanpää, E., Silventoinen, K., Sipilä, S., Viljanen, A., Vuoksimaa, E. & Waller, K. 2019. The Older Finnish Twin Cohort — 45 Years of Follow-up. *Twin Research and Human Genetics* 22, 240–254.
- Kaptoke, S., Pennells, L., De Bacquer, D., Cooney, M. T., Kavousi, M., Stevens, G., Riley, L. M., Savin, S., Khan, T., Altay, S., Amouyel, P., Assmann, G. & Bell, S. 2019. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *The Lancet Global Health* 7, 1332–1345.
- Kario, K., Saito, I., Kushiro, T., Teramukai, S., Tomono, Y., Okuda, Y. & Shimada, K. 2016. Morning Home Blood Pressure Is a Strong Predictor of Coronary Artery Disease: The HONEST Study. *Journal of the American College of Cardiology* 67, 1519–1527.
- Karpe & Pinnick, F. E. 2014. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue-link to whole-body phenotypes. *Nature Publishing Group* 11, 90–100.
- Karvonen-Gutierrez, C. A., Park, S. K. & Kim, C. 2016. Diabetes and Menopause. *Current Diabetes Reports* 16, 1–8.
- Karvonen-Gutierrez, C. & Kim, C. 2016. Association of Mid-Life Changes in Body Size, Body Composition and Obesity Status with the Menopausal Transition. *Healthcare* 4, 42.

- de Kat, A. C., Dam, V., Onland-Moret, N. C., Eijkemans, M. J. C., Broekmans, F. J. M. & van der Schouw, Y. T. 2017. Unraveling the associations of age and menopause with cardiovascular risk factors in a large population-based study. *BMC Medicine* 15. doi:10.1186/s12916-016-0762-8.
- Kattainen, A., Salomaa, V., Härkänen, T., Jula, A., Kaaja, R., Kesäniemi, Y. A., Kähönen, M., Moilanen, L., Nieminen, M. S., Aromaa, A. & Reunanen, A. 2006. Coronary heart disease: From a disease of middle-aged men in the late 1970s to a disease of elderly women in the 2000s. *European Heart Journal* 27, 296–301.
- Ke, W., Rand, K. A., Conti, D. V., Setiawan, V. W., Stram, D. O., Wilkens, L., Le Marchand, L., Assimes, T. L. & Haiman, C. A. 2018. Evaluation of 71 Coronary Artery Disease Risk Variants in a Multiethnic Cohort. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 5. doi: 10.3389/fcvm.2018.00019.
- Kere, J & Knuutila, S. 2016. Perimän kemia ja ihmisen perimän rakenne. Teoksessa K. Aittomäki, J. Moilanen, M. Perola, A. Aarnisalo (toim.) *Lääketieteellinen genetiikka*. 1. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.
- Kerminen, S., Martin, A. R., Koskela, J., Ruotsalainen, S. E., Havulinna, A. S., Surakka, I., Palotie, A., Perola, M., Salomaa, V., Daly, M. J., Ripatti, S. & Pirinen, M. 2019. Geographic Variation and Bias in the Polygenic Scores of Complex Diseases and Traits in Finland. *American Journal of Human Genetics* 104, 1169–1181.
- Khan, N. A., Daskalopoulou, S. S., Karp, I., Eisenberg, M. J., Pelletier, R., Tsadok, M. A., Dasgupta, K., Norris, C. M. & Pilote, L. 2013. Sex differences in acute coronary syndrome symptom presentation in young patients. *JAMA Internal Medicine* 173, 1863–1871.
- Khan, N. A., Daskalopoulou, S. S., Karp, I., Eisenberg, M. J., Pelletier, R., Tsadok, M. A., Dasgupta, K., Norris, C. M. & Pilote, L. 2017. Sex differences in prodromal symptoms in acute coronary syndrome in patients aged 55 years or younger. *Heart* 103, 863–869.
- Khera, A. & Kathiresan, S. 2017. Genetics of coronary artery disease: Discovery, biology and clinical translation. *Nature Reviews Genetics* 18. doi: 10.1038/nrg.2016.160.
- Khera, A. V., Chaffin, M., Aragam, K. G., Haas, M. E., Roselli, C., Choi, S. H., Natarajan, P., Lander, E. S., Lubitz, S. A., Ellinor, P. T. & Kathiresan, S. 2018. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nature Genetics* 50, 1219–1224.
- Khera, A. V., Emdin, C. A., Drake, I., Natarajan, P., Bick, A. G., Cook, N. R., Chasman, D. I.,

- Baber, U., Mehran, R., Rader, D. J., Fuster, V., Boerwinkle, E., Melander, O., Marju, O. M., Ridker, P. M. & Kathiresan, S. 2016. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *New England Journal of Medicine* 375, 2349–2358.
- Khrantsova, E. A., Davis, L. K. & Stranger, B. E. 2019. The role of sex in the genomics of human complex traits. *Nature Reviews Genetics* 20, 173–190.
- Kiiskinen, U., Vehko, T., Matikainen, K., Natunen, S. & Aromaa, A. 2008. Terveysten edistämisen mahdollisuudet. Vaikuttavuus ja kustannusvaikuttavuus. Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja 1.
- Knowles, J. W., Zarafshar, S., Pavlovic, A., Goldstein, B. A., Tsai, S., Li, J., McConnell, M. V., Absher, D., Ashley, E. A., Kiernan, M., Ioannidis, J. P. A. & Assimes, T. L. 2017. Impact of a Genetic Risk Score for Coronary Artery Disease on Reducing Cardiovascular Risk: A Pilot Randomized Controlled Study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 4. doi: 10.3389/fcvm.2017.00053.
- Knowlton, A. A. & Lee, A. R. 2012. Estrogen and the cardiovascular system. *Pharmacology and Therapeutics* 135, 54–70.
- Kok, H. S., van Asselt, K. M., van der Schouw, Y. T., van der Tweel, I., Peeters, P. H. M., Wilson, P. W. F., Pearson, P. L. & Grobbee, D. E. 2006. Heart Disease Risk Determines Menopausal Age Rather Than the Reverse. *Journal of the American College of Cardiology* 47, 1976–1983.
- Koski, S., Lahti-Koski, M., Vartiainen, E., Laatikainen, T. 2015. Sydän- ja verisuonisairauksien ja diabeteksen asiantuntijaryhmän raportti. Sydän- ja verisuonisairauksien ja diabeteksen asiantuntijaryhmä. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. Ohjaus 17/2014. Helsinki.
- König, I. R., Loley, C., Erdmann, J. & Ziegler, A. 2014. How to Include Chromosome X in Your Genome-Wide Association Study. *Genetic Epidemiology* 38, 97–103.
- De Koning, L., Merchant, A. T., Pogue, J. & Anand, S. S. 2007. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: Meta-regression analysis of prospective studies. *European Heart Journal* 28, 850–856.
- Koskinen, S., Martelin, T., Borodulin, K., Lundqvist, A., Sääksjärvi, K., Koponen, P. 2018. Terveiden, toimintakyvyn ja niihin vaikuttavien tekijöiden vaihtelu koulutuksen ja asuinalueen mukaan. Raportissa P. Koponen, K. Borodulin, A. Lundqvist, K. Sääksjärvi & S. Koskinen (toim.) Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa. FinTerveys 2017-tutkimus 2018:4. Helsinki.

- Kosmas, C. E., Martinez, I., Sourlas, A., Bouza, K. V., Campos, F. N., Torres, V., Montan, P. D. & Guzman, E. 2018. High-density lipoprotein (HDL) functionality and its relevance to atherosclerotic cardiovascular disease. *Drugs in Context* 7. Doi: 10.7573/dic.212525.
- Kotseva, K., Wood, D., De Backer, G., De Bacquer, D., Pyörälä, K., Keil, U. & Sans, S. 2001. Clinical reality of coronary prevention guidelines: A comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 357, 995–1001.
- Kullo, I. J., Jouni, H., Austin, E. E., Brown, S. A., Kruisselbrink, T. M., Isseh, I. N., Haddad, R. A., Marroush, T. S., Shameer, K., Olson, J. E., Broeckel, U., Green, R. C., Schaid, D. J., Montori, V. M. & Bailey, K. R. 2016. Incorporating a genetic risk score into coronary heart disease risk estimates: Effect on low-density lipoprotein cholesterol levels (the MI-GENES Clinical Trial). *Circulation* 133, 1181–1188.
- Laatikainen, T., Tapanainen, H., Alfthan, G., Salminen, I., Sundvall, J., Leiviskä, J., Kennet, Pekka, H., Veikko, J., Erkki Vartiainen, S. 2003. FINRISKI 2002. Tutkimuksen toteutus ja tulokset 1. Peruseräraportti. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja.
- Laatikainen, T., Vartiainen, E., Jula, A., Jousilahti, P., Niiranen, T. 2018. Kohonnut verenpaine ja verenpainetauti. Raportissa P. Koponen, K. Borodulin, A. Lundqvist, K. Sääksjärvi & S. Koskinen (toim.) Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa. *FinTerveys 2017-tutkimus 2018:4*. Helsinki.
- Lassale, C., Tzoulaki, I., Moons, K. G. M., Sweeting, M., Boer, J., Johnson, L., Huerta, J. M., Agnoli, C., Freisling, H., Weiderpass, E., Wennberg, P., Van Der A, D. L., Arriola, L., Benetou, V., Boeing, H., Bonnet, F., Colorado-Yohar, S. M., Engström, G., Eriksen, A. K., Ferrari, P., Grioni, S., Johansson, M., Kaaks, R., Katsoulis, M., Katzke, V., Key, T. J., Matullo, G., Melander, O., Molina-Portillo, E., Moreno-Iribas, C., Norberg, M., Overvad, K., Panico, S., Quiros, J. R., Saieva, C., Skeie, G., Steffen, A., Stepien, M., Tjønneland, A., Trichopoulou, A., Tumino, R., Van Der Schouw, Y. T., Verschuren, W. M. M., Langenberg, C., Di Angelantonio, E., Riboli, E., Wareham, N. J., Danesh, J. & Butterworth, A. S. 2018. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: A pan-European case-cohort analysis. *European Heart Journal* 39, 397–406.
- Laven, J. S. E., Visser, J. A., Uitterlinden, A. G., Vermeij, W. P. & Hoeijmakers, J. H. J. 2016. Menopause: Genome stability as new paradigm. *Maturitas* 92, 15–23.
- Lee, J. S., Hayashi, K., Mishra, G., Yasui, T., Kubota, T. & Mizunuma, H. 2013. Independent

- association between age at natural menopause and hypercholesterolemia, hypertension, and diabetes mellitus: Japan nurses' health study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 20, 161–169.
- Lee, S. R., Cho, M. K., Cho, Y. J., Chun, S., Hong, S.-H., Hwang, K. R., Jeon, G.-H., Joo, J. K., Kim, S. K., Lee, D. O., Lee, D.-Y., Lee, E. S., Song, J. Y., Yi, K. W., Yun, B. H., Shin, J.-H., Chae, H. D. & Kim, T. 2020. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines. *Journal of Menopausal Medicine* 26, 69–98.
- Levin, M. G. & Rader, D. J. 2020. Polygenic Risk Scores and Coronary Artery Disease. *Circulation* 141, 637–640.
- Levin, M., Kember, R., Judy, R., Birtwell, D., Williams, H., Arany, Z., Giri, J., Guerraty, M., Cappola, T., Chen, J., Rader, D. J. & Damrauer, S. M. 2018. Genomic Risk Stratification Predicts All-Cause Mortality After Cardiac Catheterization. *Circulation. Genomic and precision medicine* 11. Doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002352.
- Levin, V. A., Jiang, X. & Kagan, R. 2018. Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era. *Osteoporosis International* 29, 1049–1055.
- Levine, M. E., Lu, A. T., Chen, B. H., Hernandez, D. G., Singleton, A. B., Ferrucci, L., Bandinelli, S., Salfati, E., Manson, J. A. E., Quach, A., Kusters, C. D. J., Kuhl, D., Wong, A., Teschendorff, A. E., Widschwendter, M., Ritz, B. R., Absher, D., Assimes, T. L. & Horvath, S. 2016. Menopause accelerates biological aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 113, 9327–9332.
- Ley, S. H., Li, Y., Tobias, D. K., Manson, J. E., Rosner, B., Hu, F. B. & Rexrode, K. M. 2017. Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated With Risk of Cardiovascular Disease in Women. *Journal of the American Heart Association* 6. Doi: 10.1161/JAHA.117.006713.
- Lihavuus. 2020. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Käypä hoito -johtoryhmän asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Viitattu 20.11.2020. www.kaypahoito.fi.
- Liu, L. Y., Schaub, M. A., Sirota, M. & Butte, A. J. 2012. Sex differences in disease risk from reported genome-wide association study findings. *Human Genetics* 131, 353–364.
- Liu, S. lin, Bajpai, A., Hawthorne, E. A., Bae, Y., Castagnino, P., Monslow, J., Puré, E., Spiller, K. L. & Assoian, R. K. 2019. Cardiovascular protection in females linked to estrogen-dependent inhibition of arterial stiffening and macrophage MMP12. *JCI Insight* 4.

Doi:10.1172/jci.insight.122742.

- Lizcano, F. & Guzmán, G. 2014. Estrogen deficiency and the origin of obesity during menopause. *BioMed Research International*. Doi: 10.1155/2014/757461.
- Lloyd-Jones, D. M., Wilson, P. W. F., Larson, M. G., Beiser, A., Leip, E. P., D'Agostino, R. B. & Levy, D. 2004. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *American Journal of Cardiology* 94, 20–24.
- Loley, C., Alver, M., Assimes, T. L., Bjornnes, A., Goel, A., Gustafsson, S., Hernessniemi, J., Hopewell, J. C., Kanoni, S., Kleber, M. E., Lau, K. W., Lu, Y., Lyytikäinen, L. P., Nelson, C. P., Nikpay, M., Qu, L., Salfati, E., Scholz, M., Tukiainen, T., Willenborg, C., Won, H. H., Zeng, L., Zhang, W., Anand, S. S., Beutner, F., Bottinger, E. P., Clarke, R., Dedoussis, G., Do, R., Esko, T., Eskola, M., Farrall, M., Gauguier, D., Giedraitis, V., Granger, C. B., Hall, A. S., Hamsten, A., Hazen, S. L., Huang, J., Kähönen, M., Kyriakou, T., Laaksonen, R., Lind, L., Lindgren, C., Magnusson, P. K. E., Marouli, E., Mihailov, E., Morris, A. P., Nikus, K., Pedersen, N., Rallidis, L., Salomaa, V., Shah, S. H., Stewart, A. F. R., Thompson, J. R., Zalloua, P. A., Chambers, J. C., Collins, R., Ingelsson, E., Iribarren, C., Karhunen, P. J., Kooner, J. S., Lehtimäki, T., Loos, R. J. F., März, W., McPherson, R., Metspalu, A., Reilly, M. P., Ripatti, S., Sanghera, D. K., Thiery, J., Watkins, H., Deloukas, P., Kathiresan, S., Samani, N. J., Schunkert, H., Erdmann, J. & König, I. R. 2016. No Association of Coronary Artery Disease with X-Chromosomal Variants in Comprehensive International Meta-Analysis. *Scientific Reports* 6. Doi:10.1038/srep35278.
- Lu, A. T., Quach, A., Wilson, J. G., Reiner, A. P., Aviv, A., Raj, K., Hou, L., Baccarelli, A. A., Li, Y., Stewart, J. D., Whitsel, E. A., Assimes, T. L., Ferrucci, L. & Horvath, S. 2019. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging* 11, 303–327.
- Lu, T., Lu, T., Forgetta, V., Yu, O. H. Y., Yu, O. H. Y., Mokry, L., Gregory, M., Thanassoulis, G., Greenwood, C. M. T., Greenwood, C. M. T., Greenwood, C. M. T., Greenwood, C. M. T., Richards, J. B., Richards, J. B., Richards, J. B. & Richards, J. B. 2020. Polygenic risk for coronary heart disease acts through atherosclerosis in type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 19. Doi:10.1186/s12933-020-0988-9.
- Lundqvist, A., Männistö, S., Jousilahti, P., Kaartinen, N., Mäki, P., Borodulin, K. 2018. Lihavuus. Raportissa P. Koponen, K. Borodulin, A. Lundqvist, K. Sääksjärvi & S. Koskinen (toim.) *Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa. FinTerveys 2017-tutkimus 2018:4*. Helsinki.

- Luoto, R., Kaprio, J. & Uutela, A. 1994. Age at Natural Menopause and Sociodemographic Status in Finland. *American Journal of Epidemiology* 139, 64–76.
- Maas, A. H. E. M., Van Der Schouw, Y. T., Regitz-Zagrosek, V., Swahn, E., Appelman, Y. E., Pasterkamp, G., Ten Cate, H., Nilsson, P. M., Huisman, M. V., Stam, H. C. G., Eizema, K. & Stramba-Badiale, M. 2011. Red alert for womens heart: The urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women. *European Heart Journal* 32, 1362–1368.
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G. & Delgado, V. 2020. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 41, 111–188.
- Manfrini, O., Yoon, J., van der Schaar, M., Kedev, S., Vavlukis, M., Stankovic, G., Scarpone, M., Miličić, D., Vasiljevic, Z., Badimon, L., Cenko, E. & Bugiardini, R. 2020. Sex Differences in Modifiable Risk Factors and Severity of Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association* 9, 19. Doi:10.1161/JAHA.120.017235.
- Manson, J. A. E., Chlebowski, R. T., Stefanick, M. L., Aragaki, A. K., Rossouw, J. E., Prentice, R. L., Anderson, G., Howard, B. V., Thomson, C. A., LaCroix, A. Z., Wactawski-Wende, J., Jackson, R. D., Limacher, M., Margolis, K. L., Wassertheil-Smoller, S., Beresford, S. A., Cauley, J. A., Eaton, C. B., Gass, M., Hsia, J., Johnson, K. C., Kooperberg, C., Kuller, L. H., Lewis, C. E., Liu, S., Martin, L. W., Ockene, J. K., O’Sullivan, M. J., Powell, L. H., Simon, M. S., Van Horn, L., Vitolins, M. Z. & Wallace, R. B. 2013. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the women’s health initiative randomized trials. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 310, 1353–1368.
- Marinou, K., Tousoulis, D., Antonopoulos, A. S., Stefanadi, E. & Stefanadis, C. 2010. Obesity and cardiovascular disease: From pathophysiology to risk stratification. *International Journal of Cardiology* 138, 3–8.
- Mars, N., Koskela, J. T., Ripatti, P., Kiiskinen, T. T. J., Havulinna, A. S., Lindbohm, J. V., Ahola-Olli, A., Kurki, M., Karjalainen, J., Palta, P., Neale, B. M., Daly, M., Salomaa, V., Palotie, A., Widén, E. & Ripatti, S. 2020. Polygenic and clinical risk scores and their impact on age at onset and prediction of cardiometabolic diseases and common cancers. *Nature Medicine* 26, 549–557.

- Matthews, K. A., Crawford, S. L., Chae, C. U., Everson-Rose, S. A., Sowers, M. F., Sternfeld, B. & Sutton-Tyrrell, K. 2009. Are Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors in Midlife Women Due to Chronological Aging or to the Menopausal Transition? *Journal of the American College of Cardiology* 54, 2366–2373.
- McCaul, K. D., Hockemeyer, J. R., Johnson, R. J., Zetocha, K., Quinlan, K. & Glasgow, R. E. 2006. Motivation to quit using cigarettes: A review. *Addictive Behaviors* 31, 42–56.
- McKenzie-Sampson, S., Paradis, G., Healy-Profitós, J., St-Pierre, F. & Auger, N. 2018. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease up to 25 years after pregnancy: a retrospective cohort study. *Acta Diabetologica* 55, 315–322.
- Mehilli, J. & Presbitero, P. 2020. Coronary artery disease and acute coronary syndrome in women. *Heart* 106, 487–492.
- Mikkola, T. S., Tuomikoski, P., Lyytinen, H., Korhonen, P., Hoti, F., Vattulainen, P., Gissler, M. & Ylikorkala, O. 2015. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause* 22, 976–983.
- Miller, V. M., Naftolin, F., Asthana, S., Black, D. M., Brinton, E. A., Budoff, M. J., Cedars, M. I., Dowling, N. M., Gleason, C. E., Hodis, H. N., Jayachandran, M., Kantarci, K., Lobo, R. A., Manson, J. E., Pal, L., Santoro, N. F., Taylor, H. S. & Harman, S. M. 2019. The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): What have we learned? *Menopause* 26, 1071–1084.
- Mishra, G. D., Chung, H. F., Cano, A., Chedraui, P., Goulis, D. G., Lopes, P., Mueck, A., Rees, M., Senturk, L. M., Simoncini, T., Stevenson, J. C., Stute, P., Tuomikoski, P. & Lambrinoudaki, I. 2019. EMAS position statement: Predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas* 123, 82–88.
- Mishra, G. D., Pandeya, N., Dobson, A. J., Chung, H.-F., Anderson, D., Kuh, D., Sandin, S., Giles, G. G., Bruinsma, F., Hayashi, K., Su Lee, J., Mizunuma, H., Cade, J. E., Burley, V., Greenwood, D. C., Goodman, A., Kildevaeld Simonsen, M., Adami, H.-O., Demakakos, P. & Weiderpass, E. 2017. Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. *Human Reproduction* 32, 679–686.
- Moore, K. J., Sheedy, F. J. & Fisher, E. A. 2013. Macrophages in atherosclerosis: A dynamic balance. *Nature Reviews Immunology* 13, 709–721.
- Moreira-Pais, A., Ferreira, R., Neves, J. S., Vitorino, R., Moreira-Gonçalves, D. & Nogueira-Ferreira, R. 2020. Sex differences on adipose tissue remodeling: from molecular

- mechanisms to therapeutic interventions. *Journal of Molecular Medicine* 98, 483–493.
- Morris, D. H., Jones, M. E., Schoemaker, M. J., Ashworth, A. & Swerdlow, A. J. 2011. Familial concordance for age at natural menopause: Results from the Breakthrough Generations Study. *Menopause* 18, 956–961.
- Mosca, L., Benjamin, E. J., Berra, K., Bezanson, J. L., Dolor, R. J., Lloyd-Jones, D. M., Newby, L. K., Piña, I. L., Roger, V. L., Shaw, L. J., Zhao, D., Beckie, T. M., Bushnell, C., D’Armiento, J., Kris-Etherton, P. M., Fang, J., Ganiats, T. G., Gomes, A. S., Gracia, C. R., Haan, C. K., Jackson, E. A., Judelson, D. R., Kelepouris, E., Lavie, C. J., Moore, A., Nussmeier, N. A., Ofili, E., Oparil, S., Ouyang, P., Pinn, V. W., Sherif, K., Smith, S. C., Sopko, G., Chandra-Strobos, N., Urbina, E. M., Vaccarino, V. & Wenger, N. K. 2011. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: A Guideline from the American Heart Association. *Circulation* 123, 1243–1262.
- Muka, T., Asllanaj, E., Avazverdi, N., Jaspers, L., Stringa, N., Milic, J., Ligthart, S., Ikram, M. A., Laven, J. S. E., Kavousi, M., Dehghan, A. & Franco, O. H. 2017. Age at natural menopause and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia* 60, 1951–1960.
- Muka, T., Oliver-Williams, C., Kunutsor, S., Laven, J. S. E., Fauser, B. C. J. M., Chowdhury, R., Kavousi, M. & Franco, O. H. 2016. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiology* 1, 767–776.
- Murabito, J. M., Yang, Q., Fox, C., Wilson, P. W. F. & Cupples, L. A. 2005. Heritability of age at natural menopause in the framingham heart study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90, 3427–3430.
- Musunuru, K. & Kathiresan, S. 2019. Genetics of Common, Complex Coronary Artery Disease. *Cell* 177, 132–145.
- Natarajan, P. 2018. Polygenic Risk Scoring for Coronary Heart Disease: The First Risk Factor *.
Journal of the American College of Cardiology 72, 1894–1897.
- Natarajan, P., Young, R., Stitzziel, N. O., Padmanabhan, S., Baber, U., Mehran, R., Sartori, S., Fuster, V., Reilly, D. F., Butterworth, A., Rader, D. J., Ford, I., Sattar, N. & Kathiresan, S. 2017. Polygenic risk score identifies subgroup with higher burden of atherosclerosis

- and greater relative benefit from statin therapy in the primary prevention setting. *Circulation* 135, 2091–2101.
- Nelson, H. D. 2008. Menopause. *The Lancet* 371, 760–770.
- Nikpay, M., Goel, A., Won, H. H., Hall, L. M., Willenborg, C., Kanoni, S., Saleheen, D., Kyriakou, T., Nelson, C. P., CHopewell, J., Webb, T. R., Zeng, L., Dehghan, A., Alver, M., MArmasu, S., Auro, K., Bjornnes, A., Chasman, D. I., Chen, S. & Ford, I. 2015. A comprehensive 1000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nature Genetics* 47, 1121–1130.
- Nordestgaard, B. G. & Varbo, A. 2014. Triglycerides and cardiovascular disease. *The Lancet* 384, 626–635.
- Norris, C. M., Yip, C. Y. Y., Nerenberg, K. A., Clavel, M. A., Pacheco, C., Foulds, H. J. A., Hardy, M., Gonsalves, C. A., Jaffer, S., Parry, M., Colella, T. J. F., Dhukai, A., Grewal, J., Price, J. A. D., Levinsson, A. L. E., Hart, D., Harvey, P. J., Van Spall, H. G. C., Sarfi, H., Sedlak, T. L., Ahmed, S. B., Baer, C., Coutinho, T., Edwards, J. D., Green, C. R., Kirkham, A. A., Srivaratharajah, K., Dumanski, S., Keeping-Burke, L., Lappa, N., Reid, R. D., Robert, H., Smith, G., Martin-Rhee, M. & Mulvagh, S. L. 2020. State of the Science in Women’s Cardiovascular Disease: A Canadian Perspective on the Influence of Sex and Gender. *Journal of the American Heart Association* 9. Doi: 10.1161/JAHA.119.015634.
- Nowbar, A. N., Gitto, M., Howard, J. P., Francis, D. P. & Al-Lamee, R. 2019. Mortality from ischemic heart disease: Analysis of data from the world health organization and coronary artery disease risk factors from NCD risk factor collaboration. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 12. Doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375.
- Nudy, M., Chinchilli, V. M. & Foy, A. J. 2019. A systematic review and meta-regression analysis to examine the ‘timing hypothesis’ of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *IJC Heart and Vasculature* 22, 123–131.
- Nwabuo, C. C. & Vasan, R. S. 2020. Pathophysiology of Hypertensive Heart Disease: Beyond Left Ventricular Hypertrophy. *Current Hypertension Reports* 22. doi: 10.1007/s11906-020-1017-9.
- O’Neil, A., Fisher, A. J., Kibbey, K. J., Jacka, F. N., Kotowicz, M. A., Williams, L. J., Stuart, A. L., Berk, M., Lewandowski, P. A., Taylor, C. B. & Pasco, J. A. 2016. Depression is a risk factor for incident coronary heart disease in women: An 18-year longitudinal study. *Journal of Affective Disorders* 196, 117–124.

- Oboni, J. B., Marques-Vidal, P., Bastardot, F., Vollenweider, P. & Waeber, G. 2016. Impact of smoking on fertility and age of menopause: A population-based assessment. *BMJ Open* 6. Doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012015.
- Ohm, J., Skoglund, P. H., Häbel, H., Sundström, J., Hambræus, K., Jernberg, T. & Svensson, P. 2021. Association of Socioeconomic Status With Risk Factor Target Achievements and Use of Secondary Prevention After Myocardial Infarction. *JAMA Network Open* 4. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1129.
- Oksjoki, S., Hallamaa, M. & Jokimaa, V. 2020. Munasarjojen toiminnan enneaikainen hiipuminen. *Lääkärilehti* 49, 2679–2683.
- Oliver-Williams, C., Glisic, M., Shahzad, S., Brown, E., Baena, C. P., Chadni, M., Chowdhury, R., Franco, O. H. & Muka, T. 2019. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: A systematic review. *Human Reproduction Update* 25, 257–271.
- Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., Aguayo, C., Salomon, C. & Zuñiga, F. A. 2018. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology* 17, 1–14.
- Ossewaarde, M. E., Bots, M. L., Verbeek, A. L. M., Peeters, P. H. M., Van Der Graaf, Y., Grobbee, D. E. & Van Der Schouw, Y. T. 2005. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology* 16, 556–562.
- Paaby, A. B. & Rockman, M. V. 2013. The many faces of pleiotropy. *Trends in Genetics* 29, 66–73.
- Pakarinen, M., Raitanen, J., Kaaja, R. & Luoto, R. 2010. Secular trend in the menopausal age in Finland 1997-2007 and correlation with socioeconomic, reproductive and lifestyle factors. *Maturitas* 66, 417–422.
- Palmisano, B. T., Zhu, L., Eckel, R. H. & Stafford, J. M. 2018. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Molecular Metabolism* 15, 45–55.
- Palmisano, B. T., Zhu, L. & Stafford, J. M. 2017. Role of estrogens in the regulation of liver lipid metabolism. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 227–256.
- Paneni, F., Diaz Cañestro, C., Libby, P., Lüscher, T. F. & Camici, G. G. 2017. The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. *Journal of the American College of Cardiology* 69, 1952–1967.
- Park, C. Y., Lim, J. Y. & Park, H. Y. 2018. Age at natural menopause in Koreans: Secular

- trends and influences thereon. *Menopause* 25, 423–429.
- Pencina, M. J., Navar, A. M., Wojdyla, D., Sanchez, R. J., Khan, I., Ellassal, J., D’agostino, R. B., Peterson, E. D. & Sniderman, A. D. 2019. Quantifying Importance of Major Risk Factors for Coronary Heart Disease. *Circulation* 139, 1603–1611.
- Perola, M. 2016. Terveysten ja sairauden genetiikka – monitekijäiset taudit ja ominaisuudet. Teoksessa K. Aittomäki, J. Moilanen, M. Perola, A. Aarnisalo (toim.) *Lääketieteellinen genetiikka*. 1. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.
- Persson, L., Henriksson, P., Westerlund, E., Hovatta, O., Angelin, B. & Rudling, M. 2012. Endogenous estrogens lower plasma PCSK9 and LDL cholesterol but not Lp(a) or bile acid synthesis in women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 32, 810–814.
- Peters, S. A. E., Bots, S. H. & Woodward, M. 2018. Sex Differences in the Association Between Measures of General and Central Adiposity and the Risk of Myocardial Infarction: Results From the UK Biobank. *Journal of the American Heart Association* 7. doi: 10.1161/JAHA.117.008507.
- Peters, S. A. E., Muntner, P. & Woodward, M. 2019. Sex Differences in the Prevalence of, and Trends in, Cardiovascular Risk Factors, Treatment, and Control in the United States, 2001 to 2016. *Circulation* 139, 1025–1035.
- Peters, S. A. E. & Woodward, M. 2018. Women’s reproductive factors and incident cardiovascular disease in the UK Biobank. *Heart* 104, 1069–1075.
- Piironen, M., Ukkola, O., Huikuri, H., Havulinna, A. S., Koukkunen, H., Mustonen, J., Ketonen, M., Lehto, S., Airaksinen, J., Antero Kesäniemi, Y. & Salomaa, V. 2017. Trends in long-term prognosis after acute coronary syndrome. *European Journal of Preventive Cardiology* 24, 274–280.
- Pilgrim, T., Heg, D., Tal, K., Erne, P., Radovanovic, D., Windecker, S., Jüni, P., Bertel, O., Eberli, F., Essig, M., Iglesias, J., Jeger, R., Maggiorini, M., Pedrazzini, G., Puhon, M., Rickli, H., Roffi, M., Stauffer, J. C., Urban, P. & Zellweger, M. 2015. Age- and gender-related disparities in primary percutaneous coronary interventions for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *PLoS ONE* 10. Doi: 10.1371/journal.pone.0137047.
- Pirie, K., Peto, R., Reeves, G. K., Green, J. & Beral, V. 2013. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: A prospective study of one million women in the UK. *The Lancet* 381, 133–141.

- Pokorney, S. D., Rodriguez, J. F., Ortiz, J. T., Lee, D. C., Bonow, R. O. & Wu, E. 2012. Infarct healing is a dynamic process following acute myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 14. doi: 10.1186/1532-429X-14-62.
- Prabhu, S. D. & Frangogiannis, N. G. 2016. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction. *Circulation Research* 119, 91–112.
- Psaltopoulou, T., Hatzis, G., Papageorgiou, N., Androulakis, E., Briasoulis, A. & Tousoulis, D. 2017. Socioeconomic status and risk factors for cardiovascular disease: Impact of dietary mediators. *Hellenic Journal of Cardiology* 58, 32–42.
- Qiu, C., Chen, H., Wen, J., Zhu, P., Lin, F., Huang, B., Wu, P., Lin, Q., Lin, Y., Rao, H., Huang, H., Liang, J., Li, L., Gong, X., Peng, S., Li, M., Chen, L., Tang, K., Chen, Z., Lin, L., Lu, J., Bi, Y., Ning, G. & Chen, G. 2013. Associations between age at menarche and menopause with cardiovascular disease, diabetes, and osteoporosis in Chinese Women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98, 1612–1621.
- Rao, A. S. & Knowles, J. W. 2019. Polygenic risk scores in coronary artery disease. *Current opinion in cardiology* 34, 435–440.
- Rask-Andersen, M., Karlsson, T., Ek, W. E. & Johansson, Å. 2019. Genome-wide association study of body fat distribution identifies adiposity loci and sex-specific genetic effects. *Nature Communications* 10. doi: 10.1038/s41467-018-08000-4.
- Reisberg, S., Iljasenko, T., Läll, K., Fischer, K. & Vilo, J. 2017. Comparing distributions of polygenic risk scores of type 2 diabetes and coronary heart disease within different populations. *PLoS ONE* 12. doi: 10.1371/journal.pone.0179238.
- Riehle, C. & Abel, E. D. 2012. PGC-1 Proteins and Heart Failure. *Trends in Cardiovascular Medicine* 22, 98–105.
- Roetker, N. S., Pankow, J. S., Bressler, J., Morrison, A. C. & Boerwinkle, E. 2018. Prospective Study of Epigenetic Age Acceleration and Incidence of Cardiovascular Disease Outcomes in the ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circulation. Genomic and precision medicine* 11. doi: 10.1161/CIRCGEN.117.001937.
- Roffi, M., Patrono, C., Collet, J. P., Mueller, C., Valgimigli, M., Andreotti, F., Bax, J. J., Borger, M. A., Brotons, C., Chew, D. P., Gencer, B., Hasenfuss, G., Kjeldsen, K., Lancellotti, P., Landmesser, U., Mehilli, J., Mukherjee, D., Storey, R. F., Windecker, S., Baumgartner, H., Gaemperli, O., Achenbach, S., Agewall, S., Badimon, L., Baigent, C., Bueno, H., Bugiardini, R., Carerj, S., Casselman, F., Cuisset, T., Erol, Ç., Fitzsimons, D., Halle, M.,

- Hamm, C., Hildick-Smith, D., Huber, K., Iliodromitis, E., James, S., Lewis, B. S., Lip, G. Y. H., Piepoli, M. F., Richter, D., Rosemann, T., Sechtem, U., Steg, P. G., Vrints, C. & Zamorano, J. L. 2016. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 37, 267–315.
- Rosendorff, C. 2007. Hypertension and coronary artery disease: a summary of the American Heart Association scientific statement. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)* 9, 790–795.
- Sakakura, K., Nakano, M., Otsuka, F., Ladich, E., Kolodgie, F. D. & Virmani, R. 2013. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung and Circulation* 22, 399–411.
- Sanchis-Gomar, F., Perez-Quilis, C., Leischik, R. & Lucia, A. 2016. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Annals of Translational Medicine* 4. doi: 10.21037/atm.2016.06.33.
- Santoro, N., Epperson, C. N. & Mathews, S. B. 2015. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 44, 497–515.
- Sarnowski, C., Kavousi, M., Isaacs, S., Demerath, E. W., Broer, L., Muka, T., Franco, O. H., Ikram, M. A., Uitterlinden, A., Franceschini, N., Lunetta, K. L. & Murabito, J. M. 2018. Genetic variants associated with earlier age at menopause increase the risk of cardiovascular events in women. *Menopause* 25, 451–457.
- Sarri, G., Davies, M. & Lumsden, M. A. 2015. Diagnosis and management of menopause: Summary of NICE guidance. *BMJ* 351. doi:10.1136/bmj.h5746.
- Savonitto, S., Colombo, D., Franco, N., Misuraca, L., Lenatti, L., Romano, I. J., Morici, N., Lo Jacono, E., Leuzzi, C., Corrada, E., Aranzulla, T. C., Petronio, A. S., Bellia, G., Romagnoli, E., Cagnacci, A., Zoccai, G. B. & Prati, F. 2016. Age at Menopause and Extent of Coronary Artery Disease Among Postmenopausal Women with Acute Coronary Syndromes. *American Journal of Medicine* 129, 1205–1212.
- Savonitto, S., Morici, N., Franco, N., Misuraca, L., Lenatti, L., Ferri, L. A., Lo Jacono, E., Leuzzi, C., Corrada, E., Aranzulla, T. C., Cagnacci, A., Colombo, D., La Vecchia, C. & Prati, F. 2018. Age at menopause, extent of coronary artery disease and outcome among

- postmenopausal women with acute coronary syndromes. *International Journal of Cardiology* 259, 8–13.
- Schoenaker, D. A. J. M., Jackson, C. A., Rowlands, J. V. & Mishra, G. D. 2014. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: A systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *International Journal of Epidemiology* 43, 1542–1562.
- Schultz, W. M., Kelli, H. M., Lisko, J. C., Varghese, T., Shen, J., Sandesara, P., Quyyumi, A. A., Taylor, H. A., Gulati, M., Harold, J. G., Mieres, J. H., Ferdinand, K. C., Mensah, G. A. & Sperling, L. S. 2018. Socioeconomic status and cardiovascular outcomes: Challenges and interventions. *Circulation* 137, 2166–2178.
- Shah, A. J., Ghasemzadeh, N., Zaragoza-Macias, E., Patel, R., Eapen, D. J., Neeland, I. J., Pimple, P. M., Zafari, A. M., Quyyumi, A. A. & Vaccarino, V. 2014. Sex and Age Differences in the Association of Depression With Obstructive Coronary Artery Disease and Adverse Cardiovascular Events. *Journal of the American Heart Association* 3. doi: 10.1161/JAHA.113.000741.
- Shah, N., Meira, L. B., Elliott, R. M., Hoole, S. P., West, N. E., Brown, A. J., Bennett, M. R., Garcia-Garcia, H. M., Kuku, K. O., Dan, K., Kolm, P., Mariathas, M., Curzen, N. & Mahmoudi, M. 2019. DNA Damage and Repair in Patients With Coronary Artery Disease: Correlation With Plaque Morphology Using Optical Coherence Tomography (DECODE Study). *Cardiovascular Revascularization Medicine* 20, 812–818.
- Shen, L., Song, L., Li, H., Liu, B., Zheng, X., Zhang, L., Yuan, J., Liang, Y. & Wang, Y. 2017a. Association between earlier age at natural menopause and risk of diabetes in middle-aged and older Chinese women: The Dongfeng–Tongji cohort study. *Diabetes and Metabolism* 43, 345–350.
- Shen, L., Song, L., Liu, B., Li, H., Zheng, X., Zhang, L., Yuan, J., Liang, Y. & Wang, Y. 2017b. Effects of early age at natural menopause on coronary heart disease and stroke in Chinese women. *International Journal of Cardiology* 241, 6–11.
- Shen, L., Wang, L., Hu, Y., Liu, T., Guo, J., Shen, Y., Zhang, R., Miles, T. & Li, C. 2019. Associations of the ages at menarche and menopause with blood pressure and hypertension among middle-aged and older Chinese women: a cross-sectional analysis of the baseline data of the China Health and Retirement Longitudinal Study. *Hypertension Research* 42, 730–738.

- Shioi, A. & Ikari, Y. 2018. Plaque calcification during atherosclerosis progression and regression. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 25, 294–303.
- Shufelt, C. L. & Manson, J. E. 2021. Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease: The Role of Formulation, Dose, and Route of Delivery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 106. doi: 10.1210/clinem/dgab042.
- Shuster, L. T., Rhodes, D. J., Gostout, B. S., Grossardt, B. R. & Rocca, W. A. 2010. Premature menopause or early menopause: Long-term health consequences. *Maturitas* 65, 161–166.
- Sillanpää, E., Palviainen, T., Ripatti, S., Kujala, U. M. & Kaprio, J. 2021. Polygenic score for physical activity provides odds for multiple common diseases. *MedRxiv preprint*. doi.org/10.1101/2021.02.12.21251632.
- Snell, K. & Helén, I. 2020. ‘Well, I knew this already’ – explaining personal genetic risk information through narrative meaning-making. *Sociology of Health and Illness* 42, 496–509.
- Snieder, H., MacGregor, A. J. & Spector, T. D. 1998. Genes Control the Cessation of a Woman’s Reproductive Life: A Twin Study of Hysterectomy and Age at Menopause 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 83, 1875–1880.
- Soares, J. P., Cortinhas, A., Bento, T., Leitão, J. C., Collins, A. R., Gaivão, I. & Mota, M. P. 2014. Aging and DNA damage in humans: A meta-analysis study. *Aging* 6, 432–439.
- Song, J. J., Ma, Z., Wang, J., Chen, L. X. & Zhong, J. C. 2020a. Gender Differences in Hypertension. *Journal of Cardiovascular Translational Research* 13, 47–54.
- Song, Y., Li, S., Li, X., Chen, X., Wei, Z., Liu, Q. & Cheng, Y. 2020b. The Effect of Estrogen Replacement Therapy on Alzheimer’s Disease and Parkinson’s Disease in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis. *Frontiers in Neuroscience* 14. doi: 10.3389/fnins.2020.00157.
- Stöckl, D., Peters, A., Thorand, B., Heier, M., Koenig, W., Seissler, J., Thiery, J., Rathmann, W. & Meisinger, C. 2014. Reproductive factors, intima media thickness and carotid plaques in a cross-sectional study of postmenopausal women enrolled in the population-based KORA F4 study. *BMC Women’s Health* 14. doi: 10.1186/1472-6874-14-17.
- Stringer, S., Polderman, T. & Posthuma, D. 2017. Majority of human traits do not show evidence for sex-specific genetic and environmental effects. *Scientific Reports* 7. doi: 10.1038/s41598-017-09249-3.
- Stuenkel, C. A. 2017. Menopause, hormone therapy and diabetes. *Climacteric* 20, 11–21.

- Sumner, J. A., Khodneva, Y., Muntner, P., Redmond, N., Lewis, M. W., Davidson, K. W., Donald Edmondson, ;, Richman, J. & Safford, M. M. 2016. Effects of Concurrent Depressive Symptoms and Perceived Stress on Cardiovascular Risk in Low-and High-Income Participants: Findings From the Reasons for Geographical and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am Heart Assoc* 5. doi: 10.1161/JAHA.116.003930.
- Sun, X. & Du, T. 2017. Trends in cardiovascular risk factors among U.S. men and women with and without diabetes, 1988-2014. *BMC Public Health* 17. Doi:10.1186/s12889-017-4921-4.
- Sydäninfarktin diagnostiikka. 2014. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Käypä hoito -johtoryhmän asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Viitattu 20.11.2020. www.kaypahoito.fi.
- Szegda, K. L., Whitcomb, B. W., Purdue-Smithe, A. C., Boutot, M. E., Manson, J. E., Hankinson, S. E., Rosner, B. A. & Bertone-Johnson, E. R. 2017. Adult adiposity and risk of early menopause. *Human Reproduction* 32, 2522–2531.
- Tada, H., Kathiresan, S., Melander, O., Louie, J., Catanese, J., Rowland, C., Devlin, J. & Shiffman, D. 2016. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *European Heart Journal* 37. doi: 10.1093/eurheartj/ehv462.
- Taddei, S. 2009. Blood pressure through aging and menopause. *Climacteric* 12, 36–40.
- Taqueti, V. R., Shaw, L. J., Cook, N. R., Murthy, V. L., Shah, N. R., Foster, C. R., Hainer, J., Blankstein, R., Dorbala, S. & Di Carli, M. F. 2017. Excess Cardiovascular Risk in Women Relative to Men Referred for Coronary Angiography Is Associated with Severely Impaired Coronary Flow Reserve, Not Obstructive Disease. *Circulation* 135, 566–577.
- TENK. 2012. Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkausepäilyjen käsitteleminen Suomessa. Tutkimuseettisen neuvottelukunnan ohje.
- Tiainen, K., Sipilä, S., Alen, M., Heikkinen, E., Kaprio, J., Koskenvuo, M., Tolvanen, A., Pajala, S. & Rantanen, T. 2004. Heritability of maximal isometric muscle strength in older female twins. *Journal of Applied Physiology* 96, 173–180.
- Tikhonoff, V., Casiglia, E., Gasparotti, F. & Spinella, P. 2019. The uncertain effect of menopause on blood pressure. *Journal of Human Hypertension* 33, 421–428.
- Tilastokeskus. 2018. Kuolleisuus verenkiertoelinten sairauksiin ja kasvaimiin väheni edelleen. Suomen virallinen tilasto. Viitattu 21.11.2020. www.tilastokeskus.fi/til/ksyyt/index.html.

- Towfighi, A., Zheng, L. & Ovbiagele, B. 2009. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Archives of Internal Medicine* 169, 1762–1766.
- Treloar, S. A., Do, K. A. & Martin, N. G. 1998. Genetic influences on the age at menopause. *Lancet* 352, 1084–1085.
- Trinder, M., Francis, G. A. & Brunham, L. R. 2020a. Association of Monogenic vs Polygenic Hypercholesterolemia with Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiology* 5, 390–399.
- Trinder, M., Francis, G. A. & Brunham, L. R. 2020b. Association of Monogenic vs Polygenic Hypercholesterolemia With Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiology* 5, 390.
- Tuomi, T., Santoro, N., Caprio, S., Cai, M., Weng, J. & Groop, L. 2014. The many faces of diabetes: A disease with increasing heterogeneity. *The Lancet* 383, 1084–1094.
- Tyyppin 2 diabetes. 2020. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Käypä hoito -johtoryhmän asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Viitattu 28.11.2020. www.kaypahoito.fi.
- Vartiainen, E., Jula, A., Laatikainen, T., Niiranen, T. 2018. Verenkiertoelinten sairaudet. Raportissa P. Koponen, K. Borodulin, A. Lundqvist, K. Sääksjärvi & S. Koskinen (toim.) *Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa. FinTerveys 2017-tutkimus 2018:4.* Helsinki.
- Vartiainen, E., Laatikainen, T., Salomaa, V., Jousilahti, P., Peltonen, M. & Puska, P. 2007. Sydäninfarkti- ja aivohalvauksriskin arviointi FINRISKI-tutkimuksessa. *Suomen Lääkärilehti* 62, (48), 4507–4513.
- Verhoeven, M. O., Van Der Mooren, M. J., Teerlink, T., Verheijen, R. H. M., Scheffer, P. G. & Kenemans, P. 2009. The influence of physiological and surgical menopause on coronary heart disease risk markers. *Menopause* 16, 37–49.
- Vidal-Petiot, E., Ford, I., Greenlaw, N., Ferrari, R., Fox, K. M., Tardif, J. C., Tendera, M., Tavazzi, L., Bhatt, D. L. & Steg, P. G. 2016. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *The Lancet* 388, 2142–2152.
- De Villiers, T. J., Gass, M. L. S., Haines, C. J., Hall, J. E., Lobo, R. A., Pierroz, D. D. & Rees, M. 2013. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 16, 203–204.

- Visscher, P. M., Wray, N. R., Zhang, Q., Sklar, P., McCarthy, M. I., Brown, M. A. & Yang, J. 2017. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *American Journal of Human Genetics* 101, 5–22.
- Wadhera, R. K., Steen, D. L., Khan, I., Giugliano, R. P. & Foody, J. M. 2016. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. *Journal of Clinical Lipidology* 10, 472–489.
- Waheed, N., Elias-Smale, S., Malas, W., Maas, A. H., Sedlak, T. L., Tremmel, J. & Mehta, P. K. 2020. Sex differences in non-obstructive coronary artery disease. *Cardiovascular Research* 116, 829–840.
- Wang, D., Dai, F., Liu, W., Ge, L., Qi, X. & Ma, G. 2020. Longitudinal change and prognostic value of anxiety and depression in coronary heart disease patients. *Irish Journal of Medical Science* 190, 107-116.
- Wang, H., Naghavi, M., Allen, C., Barber, R. M., Carter, A., Casey, D. C., Charlson, F. J., Chen, A. Z., Coates, M. M., Coggeshall, M., Dandona, L., Dicker, D. J., Erskine, H. E., Haagsma, J. A., Fitzmaurice, C., Foreman, K., Forouzanfar, M. H., Fraser, M. S., Fullman, N., Goldberg, E. M., Graetz, N., Haagsma, J. A. & Hay, S. I. 2016. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 388, 1459–1544.
- Wang, Q., Ferreira, D. L. S., Nelson, S. M., Sattar, N., Ala-Korpela, M. & Lawlor, D. A. 2018. Metabolic characterization of menopause: Cross-sectional and longitudinal evidence. *BMC Medicine* 16. doi: 10.1186/s12916-018-1008-8.
- Whitcomb, B. W., Purdue-Smithe, A. C., Szegda, K. L., Boutot, M. E., Hankinson, S. E., Manson, J. E., Rosner, B., Willett, W. C., Eliassen, A. H. & Bertone-Johnson, E. R. 2018. Cigarette Smoking and Risk of Early Natural Menopause. *American Journal of Epidemiology* 187, 696–704.
- Widén, E., Junna, N., Ruotsalainen, S., Surakka, I., Mars, N., Ripatti, P., Partanen, J. J., Aro, J., Mustonen, P., Tuomi, T., Salomaa, V., Kaprio, J., Partanen, J., Hotakainen, K., Pöllänen, P. & Ripatti, S. 2020. Communicating polygenic and non-genetic risk for atherosclerotic cardiovascular disease - An observational follow-up study. medRxiv preprint. Doi: 2020.09.18.20197137.
- Wienke, A., Holm, N. V., Skytthe, A. & Yashin, A. I. 2001. The heritability of mortality due

- to heart diseases: A correlated frailty model applied to Danish twins. *Twin Research* 4, 266–274.
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G. Y. H., McManus, R., Narkiewicz, K., Ruschitzka, F., Schmieder, R. E., Shlyakhto, E., Tsioufis, C., Aboyans, V. & Desormais, I. 2018. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 36, 1953–2041.
- Winkler, T. W., Justice, A. E., Graff, M., Barata, L., Feitosa, M. F., Chu, S., Czajkowski, J., Esko, T., Fall, T., Kilpeläinen, T. O., Lu, Y., Mägi, R., Mihailov, E., Pers, T. H. & Rieger, S. 2015. The Influence of Age and Sex on Genetic Associations with Adult Body Size and Shape: A Large-Scale Genome-Wide Interaction Study. *PLoS Genetics* 11, 1–42.
- Wolters, S. & Schumacher, B. 2013. Genome maintenance and transcription integrity in aging and disease. *Frontiers in Genetics* 4. doi: 10.3389/fgene.2013.00019.
- Wray, N. R., Lin, T., Austin, J., McGrath, J. J., Hickie, I. B., Murray, G. K. & Visscher, P. M. 2021. From Basic Science to Clinical Application of Polygenic Risk Scores: A Primer. *JAMA Psychiatry* 78, 101–109.
- Wu, P., Haththotuwa, R., Kwok, C. S., Babu, A., Kotronias, R. A., Rushton, C., Zaman, A., Fryer, A. A., Kadam, U., Chew-Graham, C. A. & Mamas, M. A. 2017. Preeclampsia and future cardiovascular health. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 10. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497.
- Yahagi, K., Davis, H. R., Arbustini, E. & Virmani, R. 2015. Sex differences in coronary artery disease: Pathological observations. *Atherosclerosis* 239, 260–267.
- Yang, L., Lin, L., Kartsonaki, C., Guo, Y., Chen, Y., Bian, Z., Xie, K., Jin, D., Li, L., Lv, J. & Chen, Z. 2017. Menopause characteristics, total reproductive years, and risk of cardiovascular disease among Chinese women. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 10. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004235.
- Yi, S. W., Yi, J. J. & Ohrr, H. 2019. Total cholesterol and all-cause mortality by sex and age: a prospective cohort study among 12.8 million adults. *Scientific Reports* 9. doi: 10.1038/s41598-018-38461-y.
- Yihua, L., Yun, J. & Dongshen, Z. 2017. Coronary artery disease in premenopausal and postmenopausal: Women risk factors, cardiovascular features, and recurrence.

- International Heart Journal 58, 174–179.
- Yusuf, P. S., Hawken, S., Ôunpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J. & Lisheng, L. 2004. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet* 364, 937–952.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ôunpuu, S., Bautista, L., Franzosi, M. G., Commerford, P., Lang, C. C., Rumboldt, Z., Onen, C. L., Lisheng, L., Tanomsup, S., Wangai, P., Razak, F., Sharma, A. M. & Anand, S. S. 2005. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: A case-control study. *Lancet* 366, 1640–1649.
- Zdravkovic, S., Wienke, A., Pedersen, N. L., Marenberg, M. E., Yashin, A. I. & De Faire, U. 2002. Heritability of death from coronary heart disease: A 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins. *Journal of Internal Medicine* 252, 247–254.
- Zeng, L., Talukdar, H. A., Koplev, S., Giannarelli, C., Ivert, T., Gan, L. M., Ruusalepp, A., Schadt, E. E., Kovacic, J. C., Lusic, A. J., Michoel, T., Schunkert, H. & Björkegren, J. L. M. 2019. Contribution of Gene Regulatory Networks to Heritability of Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 73, 2946–2957.
- Zhang, N. J., Terry, A. & McHorney, C. A. 2014. Impact of Health Literacy on Medication Adherence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Pharmacotherapy* 48, 741–751.
- Zhang, X., Liu, L., Song, F., Song, Y. & Dai, H. 2019. Ages at menarche and menopause, and mortality among postmenopausal women. *Maturitas* 130, 50–56.
- Zhu, D., Chung, H. F., Dobson, A. J., Pandeya, N., Giles, G. G., Bruinsma, F., Brunner, E. J., Kuh, D., Hardy, R., Avis, N. E., Gold, E. B., Derby, C. A., Matthews, K. A., Cade, J. E., Greenwood, D. C., Demakakos, P., Brown, D. E., Sievert, L. L., Anderson, D., Hayashi, K., Lee, J. S., Mizunuma, H., Tillin, T., Simonsen, M. K., Adami, H. O., Weiderpass, E. & Mishra, G. D. 2019a. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Public Health* 4. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30155-0.
- Zhu, D., Chung, H. F., Pandeya, N., Dobson, A. J., Cade, J. E., Greenwood, D. C., Crawford, S. L., Avis, N. E., Gold, E. B., Mitchell, E. S., Woods, N. F., Anderson, D., Brown, D. E., Sievert, L. L., Brunner, E. J., Kuh, D., Hardy, R., Hayashi, K., Lee, J. S., Mizunuma, H., Giles, G. G., Bruinsma, F., Tillin, T., Simonsen, M. K., Adami, H. O., Weiderpass, E.,

- Canonica, M., Ancelin, M. L., Demakakos, P. & Mishra, G. D. 2018a. Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: A pooled analysis of individual data from 17 observational studies. *PLoS Medicine* 15. doi: 10.1371/journal.pmed.1002704.
- Zhu, D., Chung, H. F., Pandeya, N., Dobson, A. J., Hardy, R., Kuh, D., Brunner, E. J., Bruinsma, F., Giles, G. G., Demakakos, P., Lee, J. S., Mizunuma, H., Hayashi, K., Adami, H. O., Weiderpass, E. & Mishra, G. D. 2019b. Premenopausal cardiovascular disease and age at natural menopause: a pooled analysis of over 170,000 women. *European Journal of Epidemiology* 34, 235–246.
- Zhu, D., Crawford, S., Gold, E., Giles, G., Woods, N., Mishra, G. & Brunner, E. 2018b. Body mass index and age at natural menopause: an international pooled analysis of 11 prospective studies. *European Journal of Epidemiology* 33, 699–710.