

Áhættuþættir kransæðasjúkdóms meðal karla og kvenna á Íslandi

Niðurstöður úr hóprannsókn Hjartaverndar 1967-1985

Læknablaðið 1992; 78: 267-76



Guðmundur Þorgeirsson 1946



Davíð Davíðsson 1922



Helgi Sigvaldason 1931



Nikulás Sigfússon 1929

Ágrip

Samband hinna ýmsu áhættuþátta og dánartíðni úr kransæðasjúkdómi var kannað í úrtaki 8001 karla og 8468 kvenna sem hafa komið að minnsta kosti einu sinni til skoðunar í framskyggndri hóprannsókn Hjartaverndar.

Karlarnir voru á aldrinum 34-74 ára og konurnar 34-76 ára við fyrstu heimsókn í Hjartavernd. Í árslok 1985 hafði þessum hópi fólks verið fylgt í tvö til 17 ár. Þá höfðu 1140 (14,2%) karlmanna og 537 (6,3%) kvennanna látist. Tíðni dánarorsaka var mjög ólík meðal kynjanna. Þannig stöfuðu 43% dauðsfalla karla af kransæðasjúkdómi, 27% af illkynja sjúkdómum og 7% af heilablóðfalli. Illkynja sjúkdómar voru algengasta dánarorsök kvenna (42,3%), kransæðasjúkdómar var orsök 19,4% dauðsfalla og 6,9% stöfuðu af heilablóðfalli.

Sjálfstætt vægi hinna ýmsu áhættuþátta var metið með tölfræðilegri fjölþáttagreiningu Cox. Aldur, kólesteról og þriglýseríðar í sermi, reykingar og blóðþrýstingur (slagbil) voru tölfræðilega marktæk sem sjálfstæðir áhættuþættir kransæðadauða beggja kynja. Fastandi blóðsykur var marktækur áhættuþáttur meðal karla en ekki meðal kvenna. Hins vegar voru hvorki hlutfall líkamspunga eða líkamshæðar, né fyrri saga um reykingar sjálfstæðir áhættuþættir kransæðadauða.

Niðurstöður þessarar rannsóknar benda til þess að helstu áhættuþættir kransæðasjúkdóms séu nánast hinir sömu meðal íslenskra karla og kvenna. Hins vegar eru dánarlíkur kvenna úr kransæðasjúkdómi næstum fimmfalt lægri en dánarlíkur karla og er því viðbótarhætta sem tengist hverjum áhættuþætti mun lægri meðal kvenna en karla.

Inngangur

Á undangengnum árum og áratugum hefur náðst slíkur árangur í faraldsfræðilegum rannsóknum á hjarta- og æðasjúkdómum, að nokkur vitneskja um helstu áhættuþætti sjúkdóma er orðin hluti af almennri þekkingu upplýsts fólks. Margt er þó enn óljóst og um sumt ríkir ágreiningur. Þannig hefur styrkur háþéttni-fitu-prótín-kólesteróls (HDL) í sermi reynst jákvæður áhættuþáttur (verndandi þáttur) í Framingham-rannsókninni (1), Tromsö-rannsókninni (2) og víðar, en skiptir ekki máli sem sjálfstæður þáttur í British Regional Heart Study (3). Miklu minni og óruggari vitneskja liggur

fyrir um áhættuþættina meðal kvenna en karla og sumrar rannsóknir hafa jafnvel bent til þess að áhættuþættir kransæðasjúkdóms séu alls ekki hinir sömu meðal kynjanna (4). Loks hafa rannsóknir á mismunandi stöðum í heiminum sýnt mikinn svæðisbundinn breytileika, jafnvel hvað hina öflugustu áhættuþætti snertir. Þekkt dæmi um reykingar, sem í Japan og í fleiri Asíulöndum vega ekki þungt sem áhættuþáttur kransæðasjúkdóms (5), þótt þær séu helsta orsök lungnakrabba-meins og langvinnra lungnasjúkdóma. Rannsóknir í Afríku benda til þess að háþrýstingur sé þar mikilvæg orsök hjartabilunar og heilablóðfalla, en sé ekki áhættuþáttur kransæðaþrengsla (6).

Þótt fyrirfram sé líklegt að sömu áhættuþættir skipti máli á Íslandi og á hinum Norðurlöndunum er ekki óhætt að fullyrða um það að óathuguðu máli. Á Íslandi verður því ekki komist hjá að spyrja spurningarinnar: Hverjir eru áhættuþættir kransæðasjúkdóms með íslenskri þjóð?

Einn megintilgangur hóprannsóknar Hjartaverndar frá upphafi hefur verið að kanna áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma á Íslandi. Í þessari grein verður greint frá niðurstöðum úr athugunum á 8001 karlmanni og 8468 konum sem fylgt hefur verið eftir í tvö til 17 ár. Gefst þannig tækifæri til að bera saman vægi hinna helstu áhrifþátta meðal kynjanna.

Aóferðir og þjófi

Rannsókn Hjartaverndar er ferilrannsókn, sem hófst haustið 1967 og er enn í gangi. Nákvæm greinargerð um skipulag rannsóknarinnar, val úrtaks, þátttöku og framkvæmd hefur þegar verið birt í skýrslum Hjartaverndar (7, 8). Í stuttu máli var boðið til rannsóknarinnar öllum körlum sem samkvæmt þjóðskrá 1. desember 1966 áttu lögheimili á höfuðborgarsvæðinu og fæddir voru árin 1907, '10, '12, '14, '16, '17, '18, '19, '20, '21, '22, '24, '26, '28, '31 og '34. Konurnar sem boðin var þátttaka voru fæddar ári síðar, þ.e. 1908, 1911 o.s.frv. Rannsóknin hefur verið framkvæmd í nokkrum áföngum (mynd 1). Bæði karla- og kvenna-hópnum var skipt eftir fæðingardögum og í fyrsta áfanganum var boðið þeim sem fæddir voru 1., 4., 7., ... 28. til 31. hvers mánaðar (B-hópur).

Þegar fyrsta áfanga karlarannsóknarinnar var lokið í árslok 1968 tók við fyrsti áfangi kvennarann-

sóknarinnar og var þá boðið þeim konum sem áttu sömu fæðingardaga. Í annan áfanga var sömu hópum boðið á ný en einnig þeim sem fæddir voru 2., 5., 8., dag hvers mánaðar o.s.frv. (C-hópur). Karlarnir voru rannsakaðir á árunum 1970-1971, en konurnar í öðrum áfanga á árunum 1971-1972. Í þriðja áfanganum 1974-1978 var þessum tveimur hópum (B og C) boðið enn á ný og nýjum rannsóknarhópi, hópi A, þeim sem fæddir voru 3., 6., 9. o.s.frv. bætt við. Loks í fjórða áfanga var fyrsta hópnum boðið í fjórða sinn og síðan fjórða hópnum, hópi D, sem aldrei hafði komið áður, en það voru þeir sem fæddir voru 1., 4., 7. dag hvers mánaðar o.s.frv. árin 1908, '09, '11, '13, '15, '23, '25, '27, '29, '30, '32 og 1933, árin sem í upphafi voru undanskilin. Fjórða áfanga karlarannsóknarinnar lauk 1981 en fjórða áfanga kvennarannsóknarinnar 1984.

Alls var 10.263 karlmönnum boðin þátttaka í rannsókninni. Þar af hafa 8001 komið að minnsta kosti einu sinni. Mætingarhlutfall meðal karla er því um 78% (tafla I). Boðið var 11.069 konum og 8468 (76,5%) komu einu sinni eða oft.

Sérhverju boðsbréfi um þátttöku fylgdi staðlaður spurningalisti um félagslegar aðstæður, lífnaðarhætti og heilsufar.

Spurningalistinn hefur áður verið birtur í heild (7, 8). Sérþjálfaður ritari fór síðan yfir spurningarnar með hverjum þátttakanda til að tryggja sem áreiðan-

Table I. Participants in the Reykjavík study who were invited and examined in stages I-IV.

Males		Invited	Examined	Response %
Stage I	1967-'68	2941	2203	(74.9)
Stage II	1970-'71	5589	4058	(72.7)
Stage III	1974-'76	7994	5564	(69.6)
Stage IV	1979-'81	4662	3244	(69.6)
Females		Invited	Examined	Response %
Stage I	1968-'69	3085	2371	(76.9)
Stage II	1971-'72	6011	4184	(69.6)
Stage III	1976-'78	5801	3902	(67.3)
Stage IV	1981-'84	4992	3577	(71.7)

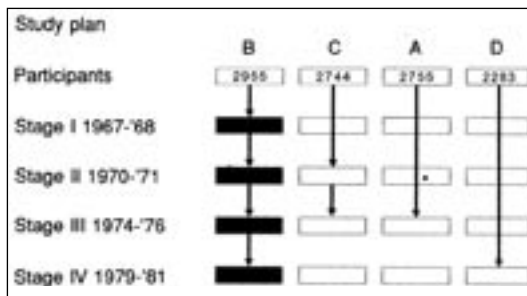


Figure 1. Study plan of the Reykjavík Study showing the number of participants in each cohort and the years when the different stages of the study were carried out.

legastar upplýsingar. Ýmsar þessara spurninga lúta beint að áhættuþáttum kransæðasjúkdóms. Ítarlega var spurt út í reyklingavenjur með spurningum sem flestar voru þýddar úr breskum spurningalista (9).

1915-24 1925-34 1935-44 1945-54 1955-64 1965-74 1975-84 1985-94 1995-04

Það var ljúft verk en ekki létt að velja bestu greinina í Lækna blaðinu á árunum 1985-1994. Það kom skemmtilega á óvart hversu margar mikilvægar greinar höfðu verið ritaðar í Lækna blaðið á þessu tímabili.



Einar Stefánsson 1952

Í fyrsta tölublaði 74. árg. árið 1988 skrifaði Ólafur heitinn Jensson yfirlitsgrein um arfgengt æðamyliði og heilablæðingu – rannsóknaryfirlit (1). Þessi grein ásamt grein Hannesar Blöndal og fleiri í 6. tbl. Lækna blaðsins 1989 (2) bera vitni einu glæsilegasta rannsóknarverkefni í íslenski læknisfræði þar sem íslenskir vísindamenn hafa upplýst vefjafræði, eðli og erfðafræði arfgengra heilablæðinga á Íslandi.

Í 3. tbl. 78. árg. árið 1992 fjalla María Sigurjónsdóttir og samstarfsmenn (3) um *helicobacter pylori* í magaslímhúð og í 4. tbl. 81. árg. árið 1994 fylgja Einar Oddsson og félagar þessu eftir með grein (4) um meðhöndlun á *helicobacter pylori* sýkingum hjá sjúklingum með meltingarónót. Þessar greinar gera góða grein fyrir þeirri byltingu á skilningi manna á meltingarfærasjúkdómum sem fólst í uppgötvun *helicobacter*

sýkinga og áhrifa þeirra í meltingarvegi. Álika frumkvöðulsstarf kemur fram í grein Katrínar Rutar Sigurðardóttur, Gunnars Sigurðssonar og Jóns Inga Jósafatssonar í 3. tbl. 81. árg. árið 1994 (5) þegar þau fjalla um beinþéttimælingar í framhandlegg íslenskra kvenna. Enn á ný flytur Lækna blaðið íslenskum læknum það nýjasta í læknisfræðilegum rannsóknum og segir frá frumlegum og mikilvægum íslenskum læknisfræðirannsóknum.

Áð þessum greinum og öllum öðrum ólöstuðum taldist besta grein árunum 1985-1994 í Lækna blaðinu vera grein Guðmundar Þorgeirssonar, Davíðs Davíðssonar, Helga Sigvaldasonar og Nikulásar Sigfússonar sem birtist í 7. tbl. 78. árg. árið 1992 (6): „Áhættuþættir kransæðasjúkdóms meðal karla og kvenna á Íslandi. Niðurstöður úr hóprannsókn Hjartaverndar 1967-1985“. Hjartaverndarverkefnið er eitt mikilvægasta og metnaðarfullsta rannsóknarverkefni sem ráðist hefur verið í á Íslandi. Metnaður, framsýni og kraftur frumkvöðlanna verður seint fullmetinn, bæði vísindamannanna og annarra frumkvöðla sem áttu stóran þátt í að tryggja verkefninu fjármagn og aðstöðu. Eins og gjarnan er með víðamikil rannsóknarverkefni þá leið langur tími frá því að fyrst var sáð þar til að uppskeru kom. Grein Guðmundar Þorgeirssonar og féлага er hluti af uppskerunni, eins konar fyrsti sláttur og segir frá dánartíðni, dánarorsökum og helstu áhættuþáttum hjá rúmlega 8000 körlum og heldur stærrí hópi kvenna.

Þessi umfangsmikla faraldsfræðilega rannsókn hefur lagt grunn að margs konar rannsóknum á hjartasjúkdómum á Íslandi, þar á meðal á erfðafræði þeirra og um leið byggt upp Hjartavernd sem öflugra íslenska rannsóknastofnun. Það er ánægjulegt að sjá hve vel Lækna blaðið greinir frá þessari þróun og hversu vel lestur Lækna blaðsins lýsir því hvað er að gerast í íslenskum læknisfræðirannsóknum á hverjum tíma.

Heimildir

- Jensson Ó. Arfgengt æðamyliði og heilablæðing – rannsóknaryfirlit. Lækna blaðið 1988; 74: 9-16.
- Blöndal H, Guðmundsson G, Benedikt E, Jóhannesson G. Arfgengt heilablæðing I. Vitglöpp við cystatin C myliði. Lækna blaðið 1989; 75: 197-201.
- Sigurjónsdóttir M, Árnason A, Jóhannsson JH, Þjóðleifsson B, Oddsson E, Guðjónsson H, et al. Rannsókn í tengslum *Helicobacter pylori* í magaslímhúð við vefjaflökka og magabólgur. Lækna blaðið 1992; 78: 99-105.
- Oddsson E, Guðjónsson H, Björnsson S, Gunnlaugsson Ó, Theodórs Á, Gormsen M, et al. Upprætning á *helicobacter pylori* sýkingu hjá sjúklingum með meltingarónót – Langtímaáhrif á einkenni. Lækna blaðið 1994; 80: 127-31.
- Sigurðardóttir KR, Sigurðsson G, Jósafatsson JI. Beinþéttimælingar í framhandlegg íslenskra kvenna. Lækna blaðið 1994; 80: 91-8.
- Þorgeirsson G, Davíðsson D, Sigvaldason H, Sigfússon N. Áhættuþættir kransæðasjúkdóms meðal karla og kvenna á Íslandi. Niðurstöður úr hóprannsókn Hjartaverndar 1967-1985. Lækna blaðið 1992; 78: 267-76.

Einnig var spurt um háan blóðþrýsting og meðferð við honum. Hins vegar var ekki spurt um mataræði né um áfengisneyslu. Niðurstöður spurningalistans lágu fyrir þegar sérhver þátttakandi gekkst undir ítarlega lækningarannsókn um 10 dögum síðar. Þá lágu einnig fyrir niðurstöður úr fastandi blóðrannsókn fyrri heimsóknar sem og hjartarafrit. Blóðþrýstingur var mældur í báðum heimsóknum, í fyrra skiptið af hjúkrunarfræðingi en í hið síðara af lækni. Meðaltal beggja var lagt til grundvallar í mati á vægi blóðþrýstings sem áhættuþáttar. Af blóðrannsókn komu mælingar á blóðsykri, kólesteróli og þríglýseríðum í sermi til álita sem áhættuþættir. Mælingaaðferðum og gæðaeftirliti hefur áður verið lýst (10). Við mat á áhættuþáttum var byggt á gögnum sem aflað var við fyrstu heimsókn hvers þátttakanda.

Í árslok 1985 voru liðin fimm til 17 ár frá fyrstu heimsókn karla, en tvö til 16 ár frá fyrstu heimsókn kvenna. Þá höfðu 1140 (14,2%) karlar og 537 (6,3%) konur látist. Farið var yfir öll dánarvottorð, krufningaskýrslur kannaðar í þeim tilvikum, sem krufning hafði farið fram (61% karla og 53% kvenna) og í einstaka tilvikum var viðbótarupplýsinga aflað úr sjúkrahúsáskráningu sjúkrahúsa (mynd 2). Dánarorsök var skráð í samræmi við Alþjóðlegu sjúkdóms- og dánarmeina-skrána, níundu endurskoðun (ICD 9). Í þessari grein er fjallað um dánarorsakirnar 410-414 í dánarmeina-skránni, þ.e. bráða kransæðastíflu og aðra blóðþurrð-arsjúkdóma í hjarta.

Tölfræðileg úrvinnsla

Sjálfstæð áhrif hinna ýmsu heilsufars- og lifnaðarþátta á líkur þess að deyja úr kransæðasjúkdómi, bráðri kransæðastíflu eða öðrum tilbrigðum blóðþurrðar í hjarta voru metin með fjölþáttgreiningu Cox (11), sem tekur bæði tillit til þess að margir þættir hafa áhrif og einnig tímalengdar milli athugunar og dánardægurs. Eins og fyrr getur var aðeins miðað við upplýsingar úr fyrstu heimsókn þátttakenda.

Marktekt var miðuð við 5% mark. Í heildarniðurstöðum (töflum II og III) er gengið út frá margföldunarlíkaninu, þ.e. að áhætta einstaklings ákvarðast af margfeldni talna, sem hver um sig tákna hlutfallslega áhættu vegna ákveðins áhættuþátta. Þetta líkan miðar einnig við að áhættuhlutfall vegna samfelldra breytistærða sé veldisfall. Þar að auki var efniviði skipt í sex flokka eftir kólesterólmagni og niðurstöður fengnar fyrir hvern flokk fyrir sig (myndir 3 til 5).

Niðurstöður

Dánarorsakir: Helstu dánarorsakir beggja kynja eru sýndar á mynd 2. Þar kemur fram að meðal karla er kransæðasjúkdómur langalgengasta dánarorsök-in (43%), en öll krabbamein tekin sem einn flokkur

koma þar næst í röð (27%). Miklu færri eða 7% deyja úr heilablóðföllum og enn færri úr „öðrum hjartasjúkdómum“ (lokusjúkdómum, meðfæddum hjartagöllum, hjartavöðvasjúkdómum og hjartasjúkdómum af völdum háþrýstings). Ýmsir aðrir sjúkdómar, svo sem nýrnasjúkdómar, lungnasjúkdómar, sýkingar og slys valda samtals 19% dauðsfalla.

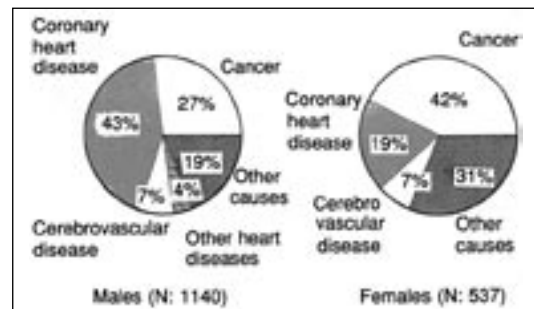


Figure 2. Causes of death in both sexes after follow-up for 2 to 17 years.

Skipting dánarorsaka meðal kvenna er að því leyti frábrugðin, að krabbamein orsaka flest dauðsföll (42,3%) en kransæðasjúkdómur telst dánarorsök í aðeins 19,4% tilfella. Aftur á móti er heilablóðfall 7%, sama hlutfall dánarorsaka og meðal karla.

Áhættuþættir: Eins og fram kemur í greinargerð fyrir tölfræðilegri úrvinnslu var fjölþáttgreiningu Cox beitt til að meta sjálfstæð áhrif hinna ýmsu þátta á hlutfallslega áhættu þess að deyja úr kransæðasjúkdómi (hazard ratio). Í töflu II eru skráðir þeir áhættuþættir sem marktækir reyndust hjá körlum og í töflu III er sambærileg skráning marktækra áhættuþátta meðal kvenna.

Í margföldunarlíkaninu liggur, að viðbótaráhætta vegna hvers áhættuþátta verður því meiri eftir því sem áhættan eykst vegna annarra þátta.

Áhrif aldurs eru metin með aldurinn sem samfellda breytistærð. Aldur reynist mjög marktækur áhættuþáttur og jukust líkur á kransæðadauða um 1.103 eða 10,3% á ári hjá körlum, en um 1.123 eða 12,3% á ári hjá konum. Þar sem hlutfallsleg áhættuaukning reiknast af sífellt hærri tölu með hækkandi aldri verður viðbót hvers árs sífellt hærri.

Blóðþrýstingur í slagbili reyndist einnig mjög marktækur áhættuþáttur kransæðadauða með báðum kynjum. Hver hækkun um einn mm Hg jók áhættuna um 1,0% meðal karla en 1,3% meðal kvenna og er munurinn milli kynjanna ekki marktækur.

Blóðþrýstingur í hléibili hafði nána fylgni við blóðþrýsting í slagbili og datt út sem sjálfstæður áhættuþáttur þegar tekið hafði verið tillit til slagbilsþrýstingsins þótt hann hefði marktækt vægi ef slagbilsþrýstingurinn var tekinn inn í fjölþáttgreininguna.

Áhrif blóðþrýstings voru einnig metin með þeim hætti að bera saman líkur á kransæðadauða meðal þeirra sem höfðu háþrýsting ($\geq 160/95$ mm Hg) og

þeirra sem voru neðan þeirra marka. Háþrýstingur reyndist rúmlega tvöfalda hlutfallslega áhættu og meðferð með háþrýstingslyfjum var einnig sjálfstæður áhættuþáttur. Hlutfallsleg áhætta þeirra karla sem tóku slík lyf var 1,95 miðað við þá sem tóku ekki lyf og sambærileg áhættuaukning meðal kvenna var 1,85.

Blóðfitur. Eins og fram kemur í töflu II og III reyndist kólesteról mjög marktækur áhættuþáttur meðal beggja kynja. Þannig jókst hlutfallsleg áhætta meðal karla um 1,1% fyrir hverja hækkun kólesteróls um eitt mg/dl en um 0,7% hjá konum. Þessi innbyrðis munur milli kynjanna var ekki tölfræðilega marktækur. Styrkur þrigglýseríða í sermi var einnig marktækur áhættuþáttur meðal beggja kynja en vóg þyngra meðal kvenna.

Til viðbótar því að nota heildarefnivið fyrir karla og ganga út frá sambandi kólesteróls og áhættu sem veldisfalli, var þátttakendum skipt í sex flokka eftir kólesterólmagni og áhrif aldurs og reykinga athuguð í hverjum flokki. Niðurstöður sýna ekki marktæk frávik frá margfeldislíkani. Þetta kemur glöggt fram á mynd 3, sem einnig sýnir áhrif kólesteróls á dánarlíkur í mismunandi aldursflokkum karla. Dánarlíkur næstu 10 árin fyrir 55 ára karlmann í lægsta kólesteról-sextíli er um 2% en um það bil fimmfalt hærri fyrir karlmann í hæsta sextíli. Sambærilegar dánarlíkur fyrir 65 ára karlmenn eru 9% og 22%, þ.e. hlutfallsleg áhættuaukning af völdum kólesteróls hefur dvínað með aldrinum, en áhrif kólesteróls í hinum eldri aldursflokkum eru þó ótvíræð og fjöldi dauðsfalla, sem setja má á reikning kólesteróls er jafnvel enn hærri.

Áhrif kólesteróls á dánarlíkur kvenna úr kransæðasjúkdómi næstu 10 árin eftir kólesterólmælingu eru sýnd á mynd 4. Borin eru saman áhrif á 55 ára og 65 ára konur. Dánarlíkurnar aukast lítillega í báðum aldursflokkum við hækkandi kólesteról, og áhrifin eru tölfræðilega marktæk eins og fyrr getur. Í samamburði við karlana eru dánarlíkur úr kransæðasjúkdómi hins vegar miklu minni í báðum aldursflokkum og öllum kólesterólflokkum og áhrif kólesterólsins miklu lægri.

Reykingar. Í mati á áhrifum reykinga var áhætta þeirra sem reyktu eða höfðu einhvern tíma reykt borin saman við þá sem aldrei höfðu reykt. Sígarettureykingar reyndust mjög marktækur áhættuþáttur kransæðadauða meðal beggja kynja og reyndist vera fylgni milli þess hve mikið var reykt og áhættuaukningarinnar. Meðal karla voru pípu- og vindlareykingar marktækur áhættuþáttur. Fyrri reykingasaga náði hjá hvorugu kyni máli sem marktækur áhættuþáttur.

Tölfræðileg fjölþáttgreining miðar að því að meta sjálfstæð áhrif einstakra þátta á dánarlíkur. Mynd 5 sýnir hvernig reykingar og kólesteról hafa samverkandi og innbyrðis magnandi áhrif á dánarlíkur karla úr kransæðasjúkdómi. Körlunum var skipt í sex

Table II. Risk factors for coronary heart disease mortality. Cox's regression, males (n=7760).						
Risk factors	Unit	Mean%	SD	Hazard ratio		
				Per unit	Per SD	p value
Age	Year	51.0	8.2	1.103	2.23	<0.001
Smoking		(%)				
Never		(21.0)				
Former		(22.0)		1.35		0.07
Pipe or cigars		(26.0)		2.08		<0.001
Cigarettes:						
1-14 per/day		(11.0)		2.23		<0.0001
15-24 per/day		(14.0)		2.21		<0.0001
25+ per/day		(6.0)		3.19		<0.0001
Takes medicine for						
Hypertension		(5.0)		1.95		<0.0001
Serum cholesterol	mg/dl	247.1	41.4	1.011	1.55	<0.0001
Systolic blood pressure	mmHg	141.0	21.3	1.010	1.23	<0.0001
Triglycerides	mg/dl	109.1	67.7	1.1001	1.16	0.03
Fasting blood glucose	mg/dl	82.7	13.9	1.008	1.11	0.0003

Table III. Risk factors for coronary heart disease mortality. Cox's regression, females (n=8327).						
Risk factors	Unit	Mean%	SD	Hazard ratio		
				Per unit	Per SD	p value
Age	Year	51.4	8.0	1.123	2.52	<0.0001
Smoking		(%)				
Never		(33.0)				
Former		(14.0)		1.28		0.50
Pipe or cigars		(2.0)		0.80		0.83
Cigarettes:						
1-14 per/day		(21.0)		2.73		<0.0001
15-24 per/day		(17.0)		3.70		<0.0001
25+ per/day		(3.0)		7.42		<0.0001
Takes medicine for						
Hypertension		(8.0)		1.85		<0.0001
Serum cholesterol	mg/dl	253.3	47.7	1.007	1.41	<0.0001
Systolic blood pressure	mmHg	135.1	22.1	1.013	1.32	<0.0001
Triglycerides	mg/dl	88.5	43.4	1.004	1.20	0.0007
Fasting blood glucose	mg/dl	77.9	12.4	0.999	0.994	0.94

jafnstóra hópa eftir hækkandi kólesteróli. Hverjum kólesterólhópi var skipt í fjóra undirhópa eftir reykingavenjum. Hlutfallsleg áhætta á kransæðadauða var síðan borin saman við áhættu þeirra sem aldrei höfðu reykt og voru í lægsta kólesterólhópi. Á stöplaritinu kemur greinilega fram að áhrif kólesterólsins eru meiri meðal þeirra sem reykja en hinna sem hafa aldrei reykt eða eru hættir. Á sama hátt eru áhrif reykinganna því meiri þeim mun herra sem kólesterólið er. Mest er áhætta þeirra sem eru í hæsta kólesterólhópi og reykja, hvort sem það eru sígarettur, vindlar eða pípa.

Aðrir þættir: Fastandi blóðsykur náði því að vera

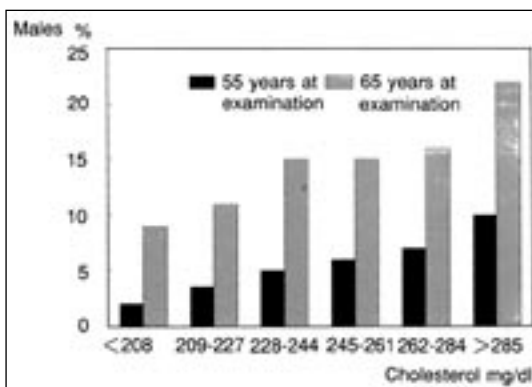


Figure 3. Probability of death from coronary heart disease 10 years from first visit by cholesterol sextiles; expressed as percentage for 55 or 65 year old men.

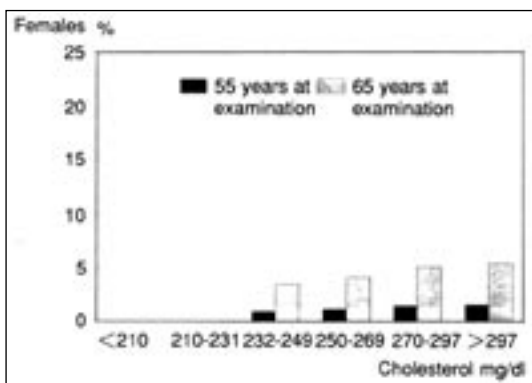


Figure 4. Probability of death from coronary heart disease 10 years from first visit by cholesterol sextiles; expressed as percentage for 55 or 65 year old women.

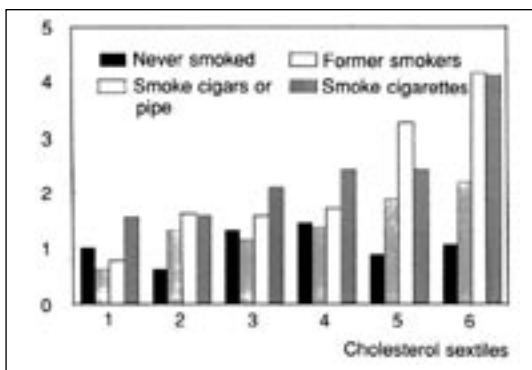


Figure 5. Relative risk of dying from coronary heart disease by cholesterol sextiles and smoking groups. Non-smokers in the lowest cholesterol sextile serve as reference group with relative risk of 1. Males.

tölfræðilega marktækur áhættuþáttur í þessu upp-
gjöri meðal karla, en reyndist ekki marktækur með-
al kvenna. Þeir sem höfðu þekkta sykursýki með-
al beggja kynja höfðu hins vegar marktækt aukna
áhættu, þótt tekið væri tillit til annarra þátta (gögn
ekki sýnd). Einnig var hjartastærð á röntgenmynd
sjálfstæður áhættuþáttur fyrir bæði kyn. Þyngdar-
stuðull (Quetelet index: kílógrömm/(háð í metrum)²)

reyndist hins vegar ekki sjálfstæður áhættuþáttur né
heldur hjartaritsbreytingar sem benda til þykkunar
á vinstri slegli. Bæði þessi atriði tengdust þó mark-
tækt aukinni áhættu, þegar áhættusambandið var
metið með einsþáttargreiningu (univariate analysis).

Samanburður áhættuþátta: Með því að tjá hlutfallslega
áhættu fyrir hvert staðalfrávik tiltekins áhættuþátta,
eins og gert er í töflum II og III auk viðmiðunar við
hefðbundnar mælieiningar, er unnt að bera saman
vægi þeirra áhættuþátta sem metnir eru sem sam-
felldar breytistærðir. Eins og fram kemur í töflunum
vegur aldur þyngst með báðum kynjum, síðan kemur
kólesteról, þá blóðþrýstingur í slagbili. Meðal karla
rekur fastandi blóðsykur lest hinna marktæku áhættu-
þátta en þríglýseríðar hafa þá stöðu meðal kvenna.

Efnisskil

Rannsókn Hjartaverndar er framsýn langtímarann-
sókn á stórum hópi íslenskra karla og kvenna, sem
hefur staðið samfelt í tæpan aldarfjórðung. Fylgt
hefur verið skipulagi, sem ákveðið var við upphaf
rannsóknarinnar, og framkvæmd hennar og yfir-
stjórn hefur að verulegu leyti verið í höndum frum-
kvöðlanna sjálfra. Á síðustu árum hefur verið aflað
ýtarlegra gagna um dánarorsakir þeirra þátttakenda í
rannsókninni, sem látist hafa á rannsóknartímanum.
Hefur meðal annars verið farið skipulega yfir allar
krufningaskýrslur og liggja fyrir víðtækar upplýsingar
úr krufningagögnum, sem ekki eru enn fullnar.

Dánarorsakir – samanburður kynja: Í þessari grein
birtast gögn um helstu dánarorsakir bæði karla og
kvenna sem þátt höfðu tekið í rannsókn Hjartavernd-
ar sem og upplýsingar um áhættuþætti, sem áhrif hafa
á dánarlíkur úr kransæðasjúkdómi. Þar sem konur
voru í öllum þrepum rannsóknarinnar skoðaðar á eft-
ir körlum, eru þær að jafnaði tveimur árum eldri en
karlarnir þegar þær koma til athugunar og hafði í árs-
lok 1985 verið fylgt skemur eftir. Því er ekki unnt að
bera saman nákvæmlega afdrif kynjanna. Hins vegar
er unnt að bera saman vægi einstakra dánarorsaka
meðal kynjanna sem og áhrif einstakra áhættuþátta
á dánarlíkur. Er þetta mikill styrkur Hjartaverndar-
rannsóknarinnar, þar sem vitneskja um áhættuþætti
kvenna er allmennt miklu takmarkaðri heldur en vit-
neskjan um karlana.

Helstu niðurstöður í þessum samanburði kynjanna
eru þrjú þættir:

1. Aldursstöðluð dánartíðni kvenna er talsvert
lægri en karla, þótt sá fyrirvari sé á þessum sam-
anburði sem fyrr er getið, að karlarannsóknin
og kvennarannsóknin hafa ekki farið fram al-
gerlega samhliða. Konum hefur því verið fylgt
skemur eftir og ýkir það þennan kynjamun. Á

- hinn bóginn hafa þær verið heldur eldri þegar þær hafa komið til athugunar, sem gæti verkað í gagnstæða átt og dregið úr kynjamuninum.
2. Hlutfallslegt mikilvægi kransæðasjúkdóms sem dánarorsakar er miklu meira meðal karla en kvenna. Á þeim aldri, sem rannsóknin tekur til, er kransæðasjúkdómur langalgengasta dánarorsök karla jafnvel þótt öll krabbamein séu flokkuð saman. Hið gagnstæða er uppi á teningnum meðal kvennanna. Illkynja æxli, tekin sem einn sjúkdómur, vega þar langþyngst og kransæðasjúkdómur veldur innan við fimmtungi dauðsfallanna (mynd 2).
 3. Þótt flestir hinir sömu áhættuþættir stuðli að kransæðadaða meðal karla og kvenna er innbyrðis vægi einstakra áhættuþátta mismunandi eins og nánar verður fjallað um hér að neðan.

Áhættuþættir kransæðasjúkdóms: Með því að beita tölfræðilegri fjölþáttagreiningu Cox, er reynt að meta sjálfstætt framlag einstakra áhættuþátta til kransæðasjúkdómsins. Aðferðin tekur bæði tillit til þess að þættirnir eru margir og hugsanlega samverkandi, og einnig til verkunartímans. Hið síðarnefnda er mjög mikilvægt í langtímarannsókn eins og þessari, þar sem þátttakendur koma inn í rannsóknina á mismunandi tímum og er því fylgt eftir mislengi.

Í stuttu máli má draga saman helstu niðurstöður um áhættuþætti kransæðasjúkdóms á Íslandi á þann hátt, að þeir séu hinir sömu og fundist hafa í fjölmörgum faraldsfræðilegum rannsóknum í N-Ameríku, V-Evrópu og Norðurlöndum (12-15).

Aldur, kólesteról í blóði, reykingar og blóðþrýstingur í slagbili eru allt marktækir áhættuþættir með báðum kynjum. Að auki höfðu þríglýseríðar í blóði sjálfstætt vægi meðal kvenna og fastandi blóðsykur meðal karla. Hins vegar hafði ofþungi, metinn sem þyngdarstuðull, ekki sjálfstætt vægi, ekki heldur blóðþrýstingur í hlébili þegar tekið hafði verið tillit til blóðþrýstings í slagbili. Í flestum tilvikum reyndust sömu áhættuþættir vera tölfræðilega marktækir hjá báðum kynjum. Þó var munur á vægi hinna veikari áhættuþátta, fastandi blóðsykurs og þríglýseríða. Þessir þættir eru innbyrðis tengdir og voru báðir á mörkum tölfræðilegrar marktæktar. Meðal karla vó fastandi blóðsykur þyngra og ýtti þríglýseríðum af lista hinna marktæku áhættuþátta. Hið gagnstæða var uppi á teningnum hjá konum; þríglýseríðar komust á lista hinna marktæku efnisþátta en fastandi blóðsykur féll út.

Kólesteról: Fjölmargar faraldsfræðilegar rannsóknir víða um heim hafa sýnt mikilvægi kólesteróls sem áhættuþáttar kransæðasjúkdóms meðal karla (12-15). Er sérstök ástæða til að minna á sjö landa rannsóknina, sem sýndi meðal annars hversu vægi margra

áhættuþátta er mismunandi í mismunandi löndum, en alls staðar skipti kólesteról sköpum (16). Rannsóknir á meinþróun æðakölkunar í margvíslegum dýratilraunum hafa rennt enn frekari stoðum undir lykilhlutverk kólesteróls í meinþróun sjúkdómsins (17) sem og árangur af kólesteróllækkandi meðferð á allra síðustu árum (18, 19). Gagnstætt þessari samstöðu sem ríkt hefur um hlutverk kólesteróls meðal karla, hafa niðurstöður um mikilvægi þess meðal kvenna verið misvísandi og reyndar af skornum skammti eins og fyrr er getið. Sérstaklega ber að geta rannsóknar Bengtson og samstarfsmanna í Gautaborg sem nýlega var gerð ýtarleg skil á hér í Læknablaðinu (4). Í athugun þeirra á 1462 konum reyndist kólesteról ekki vera sjálfstæður áhættuþáttur kransæðaaáfalla. Hins vegar höfðu þríglýseríðar sjálfstætt gildi. Niðurstöður okkar eru að því leyti frábrugðnar að kólesteról er ótvírætt sjálfstæður áhættuþáttur meðal íslenskra kvenna. Eins og fram kemur á mynd 4 er hins vegar greinilegt, að sú áhætta sem fylgir kólesterólaukningunni, er miklu minni meðal kvenna en karla og kallar á allt önnur viðbrögð. Sennilega er það fjölmenni hinnar íslensku rannsóknar með hálf títunda þúsund þátttakenda sem gerir okkur kleift að greina áhrif sem ekki eru öflugri en þetta. Svipaðar niðurstöður hafa nýlega verið kynntar úr ýmsum öðrum rannsóknum (20, 21).

Þríglýseríðar: Í þessari rannsókn reyndust þríglýseríðar hafa sjálfstætt vægi sem áhættuþáttur meðal beggja kynja. Að þessu leyti ber niðurstöðum saman við niðurstöður rannsókna í Gautaborg sem fyrr er vísað til (4). Töluverður ágreiningur hefur ríkt um vægi þríglýseríða (22, 23). Samband þeirra við aðra áhættuþætti er margháttað og flókið, til dæmis við líkamspunga, sykurlöng og blóðþrýsting og miklu minna er vitað um hlutverk þeirra í meinþróun æðakölkunar heldur en hlutverk kólesteróls. Nokkuð dregur það úr gildi niðurstaðna okkar, að ekki er unnt að meta þátt HDL-kólesteróls í afdrifum þátttakenda í rannsókninni. Þar sem öfugt samband ríkir oft milli þríglýseríða og HDL-kólesteróls gætu hækkandi þríglýseríðar einfaldlega verið óbeinn mælikvarði á lækkandi HDL-kólesteról, en ekki skipt máli sem sjálfstæður áhættuþáttur. Á móti því mælir athugun á hlutverki apo-lípóprótína í hluta þess rannsóknahóps sem hér er fjallað um (hópur D) (24). Í þeim hópi reyndust þríglýseríðar sem og kólesteról hafa sjálfstætt vægi þótt tekið væri tillit til bæði apo-A (mælikvarði á HDL-kólesteról) og apo-B lípóprótína (mælikvarði á lágbéttni-fítu-prótín-kólesteról (LDL)). Eftir að hafa velt fyrir sér sambærilegum atriðum árum saman, hafa forsvarsmenn Framinghamrannsóknarinnar nýlega komist að þeirri niðurstöðu að þríglýseríðar hafa sjálfstætt vægi sem áhættuþáttur kransæðasjúkdóms (23).

Reykingar: Á Íslandi eru reykingar mjög veigamikill áhættuþáttur kransæðadauda hjá báðum kynjum. Samband er milli skammts og áhrifa þannig að því meira sem reykt er, þeim mun meiri verða áhrif á dánarlíkur. Tvennt vekur sérstaklega athygli þegar gögnin um reykingar eru skoðuð. Í fyrsta lagi hve gífurlega sterkur áhættuþáttur miklar reykingar (>25 sígarettur á dag) eru meðal kvenna. Meira en sjöföld áhættuaukning stórreykingakvenna, miðað við þær sem aldrei hafa reykt, þýðir nánast, að stórreykingakonur einoka kransæðasjúkdóm sem dánarorsök í þeim aldursflokki sem hér er til umfjöllunar. Hitt atriðið sem athygli vekur eru áhrif vindla- og pípureykinga á afdrif karla. Í erlendum rannsóknum hefur þessu atriði ekki verið gerð nein veruleg skil (5), en meðal íslenskra karla hefur það litlu minni áhrif á dánarlíkur úr kransæðasjúkdómi að reykja pípu eða vindla heldur en einn pakka af sígarettum á dag. Þessu er öfugt farið þegar litið er á dánarlíkur úr krabbameini. Þar vega sígarettureykingar mun þyngra en pípu- eða vindlareykingar.

Loks skal á það bent að fyrri saga um reykingar nær tæpast máli sem tölfræðilega marktækur áhættuþáttur kransæðadauda. Í þessum hópi fólks er mjög fjölbreytileg neysla og sumir hafa ef til vill verið nýhættir að reykja þegar þeir komu til Hjartaverndar. Í heildina er áhættuaukning þessa hóps samt lítil, og er það í samræmi við erlendar rannsóknir (5, 25) sem benda til þess að hætta á kransæðaáfallum lækki hratt eftir að fólk hætti að reykja. Ef til vill er það vegna þess að mikilvægustu áhrif reykinganna eru að stuðla að stíflumyndun fremur en æðakölkun, og þau áhrif dvína fljótt eftir að reykingum er hætt.

Háþrýstingur: Eins og fram hefur komið í ýmsum erlendum rannsóknum (26, 27) vó blóðþrýstingur í slagbili þyngra sem áhættuþáttur kransæðadauðsfalla í þessari rannsókn heldur en blóðþrýstingur í hlébili, þótt báðar mælingar hafa forspárgildi og nán fylgni hafi verið á milli þeirra innbyrðis. Þetta fyrirbæri hefur verið mönnum nokkur ráðgáta þar eð nánast allar rannsóknir sem sýnt hafa mikilvægi þess að meðhöndla svæðinn og meðalsvæðinn háþrýsting hafa snúist um hlébilþrýstinginn. Sú tilgáta hefur verið sett fram að hár hlébilþrýstingur valdi einkum tjóni á smærri æðum og stuðli því fyrst og fremst að nýrnaskemmdum og heilablóðföllum en hár slagbilþrýstingur kyndi undir skemmdum á stærri slagæðum og flýti þannig æðakölkun (28).

Athygli vekur að taka háþrýstingslyfja reyndist sjálfstæður áhættuþáttur kransæðadauda. Engin ástæða er til að ætla að lyfin sjálf séu þar sökudólgar heldur séu þau vísbending um að viðkomandi einstaklingur hafi sjúkdóminn háþrýsting. Enn fremur að meðferðin hafi ekki nægt til að upphefja áhættuna sem háþrýstingnum fylgir, að minnsta kosti hvað

snertir kransæðadauðsföll. Þetta er í samræmi við fjölmargar aðrar rannsóknir, bæði faraldsfræðilegar, sem og rannsóknir á árangri meðferðar við háþrýsting (28, 29). Enn sem komið er virðist árangur meðferðarinnar einkum skila sér í lækkaðri tíðni heilablóðfalla, nýrnabilunar og hjartabilunar af völdum háþrýstings. Ekki er ljóst hverju þessi vonbrigði með kransæðasjúkdóminn sæta. Bent hefur verið á óhagstæð áhrif hinna algengustu blóðþrýstingslækkandi lyfja á blóðfitur og kalíum í blóði og að meðferðin beinist ekki að þeirri tegund blóðþrýstingshækkunar, slagbilshækkuninni, sem mestum skaða valdi í kransæðakerfinu, samanber það sem að framan er sagt (28). Hér eru greinilega ekki öll kurl komin til grafar og frekari rannsóknar er þörf.

Samspil áhættuþátta: Eins mikilvægt og það er að greina og skilgreina sjálfstæða áhættuþætti kransæðasjúkdóms, er ekki síður mikilvægt að kanna hvernig áhættuþættir vinna saman. Mynd 5 sýnir glögg samverkun reykinga og kólesteróls. Þeir sem bæði reykja og eru í hæsta kólesterólfloknum búa við langmesta áhættu. Reykingarnar skipta miklu minna máli meðal þeirra sem hafa lágt kólesteról en hátt. Á sama hátt eru áhrif kólesteróls miklu meiri meðal reykingamanna en þeirra sem aldrei hafa reykt. Svipaðar niðurstöður hafa fengist úr fjölmörgum erlendum rannsóknum og nægir að vísa til Framingham (12) og Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) (13). Sem dæmi um samverkun áhættuþátta má nefna að það að vera karl er áhættuþáttur í sjálfu sér og magnar áhrif kólesterólsins. Þegar fleiri áhættuþættir koma saman verða áhrifin enn greinilegri.

Heimildir

1. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. *Circulation* 1977;55: 767-72.
2. Miller NE, Förde OH, Thelle DS, Mjös OD. The Tromsø Heart Study. High density lipoprotein and coronary heart disease: a prospective case-control study. *Lancet* 1977; i: 965-8.
3. Procock SJ, Shaper AG, Phillips AN, Walker M, Whitehead TP. High density lipoprotein cholesterol is not a major risk factor for ischemic heart disease in British men. *BMJ* 1986; 292: 515-9.
4. Sigurðsson JA, Bengtsson C. Eru blóðfitur áhættuþáttur hjá konum? Samantekt úr þversniðs- og langtímaferilrannsóknnum á konum í Gautaborg. *Læknablaðið* 1990; 76: 303-6.
5. Kannel WB. Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. *Am Heart J* 1981; 101: 319-28.
6. Roberts WC. Atherosclerotic risk factors – Are there ten or is there only one? *AM J Cardiol* 1989; 64: 552-4.
7. Björnsson OJ, Davíðsson D, Ólafsson Ó, Sigfússon N, Thorsteinsson Th. Health survey in the Reykjavík area – Men. Stages I-III, 1967-1968, 1970-1971 and 1974-1976. Participants, invitations, responses etc. Reykjavík: Rannsóknarstöð Hjartaverndar, 1979.
8. Björnsson G, Björnsson OJ, Davíðsson D, Kristjánsson BTh, Sigfússon N. Health survey in the Reykjavík area – Women. Stages I-III, 1968-1969, 1971-1972 and 1976-1978. Participants, invitation response etc. Reykjavík, rannsóknarstöð Hjartaverndar, 1982.
9. Rose G. Smoking Questionnaires for Health Surveys Conducted by London School of Hygiene and Tropical Medicine and Guy's Hospital. London, 1966.
10. Björnsson OJ, Davíðsson D, Ólafsson Ó, Sigfússon N, Thorsteinsson Th. Survey of Serum Lipid Levels in Icelandic Men aged 34-61 Years. An epidemiological and statistical evaluation. *Acta Med Scand* 1977; Suppl: 616.

11. Cox DR. Regression models and life tables. *J Stat Soc* 1972; 34 (Series B): 187-220.
12. Castelli WP. The epidemiology of coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Med* 1984; 76: 4-12.
13. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD (for the MRFIT Research Group). Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Finding in 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial /MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-8.
14. Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, Cohen NM, Whale CJ, Thomson AG. British Regional Heart Study: Cardiovascular risk factors in middle-aged men in 24 towns. *BMJ* 1981; 283: 179-86.
15. Carlson LA, Böttiger LE. Risk factors of ischemic heart disease in men and women. Results of the 19-year follow-up of the Stockholm prospective study. *Acta Med Scand* 1985; 218: 207-11.
16. Keys A, ed. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41-42/Suppl. I: 1-211.
17. Woolf N. Pathology of atherosclerosis. *Br Med Bull* 1990; 46: 960-85.
18. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results I. Reduction in incidence of coronary heart disease. Lipid Research Clinics Program. *JAMA* 1984; 251: 351-64.
19. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987; 257: 3233-40.
20. Bush TL, Fried LP, Barrett-Connor E. Cholesterol, lipoproteins and coronary heart disease in women. *Clin Chem* 1988; 34: B60-B70.
21. Corrao JM, Becker RC, Ockene IS, Hamilton GA. Coronary heart disease risk factors in women. *Cardiology* 1990; 77/Suppl. 2: 8-24.
22. Welin L, Larson B, Svärdsbudd K, Eriksson H, Wilhelmsen L, Tibblin G. Triglycerider, en kontroversiell riskfaktor för hjärtinfarkt. Nya syn fra studien „1913 års man“. Stockholm: Svenska Läkarsällskapets Riksstämma 1988; Sammanfattningar, 185-6.
23. Castelli WP. The trioglyceride issue: A view from Framingham. *Am Heart J* 1986; 122: 432-7.
24. Sigurðsson G, Baldursdóttir Á, Sigvaldason H, Agnarsson U, Thorgeirsson G, Sigfússon N. Predictive value of coronary artery disease in men. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1251-4.
25. Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N Engl J Med* 1990; 332: 213-21.
26. Medical Research Council Working Party: MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ* 1985; 292: 97-104.
27. Kannel WB, Dawber TR, McGee DL. Perspectives on systolic hypertension. The Framingham study. *Circulation* 1986; 61: 1179-82.
28. Zanchetti A. Diastolic, systolic and 25 hour blood pressure: Which should be treated? *International Society of Hypertension* 1988, *Hypertension Annual*; 1988: 3-19.
29. Holme I. Drug treatment of mild hypertension to reduce the risk of CHD: Is it worth-while? *Stat Med* 1988; 7: 1109-20.

English summary

The Reykjavik Study 1967-1985: Risk factors for coronary heart disease mortality have been investigated in a prospective study of 8001 randomly selected Icelandic men and 8468 women. The men were aged 34-64 and the women 34-76 at the time of their first examination. After followup from 2-17 years 1140 (14.2%) of the men and 537 (6.3%) of the women had died. Coronary heart disease accounted for 43% of the mortality among the men, cancer 27% and cerebrovascular disease 7%. This distribution is in contrast to what was found among the women. Coronary heart disease accounted for 19.4% of the mortality, cancer 42.3% while the relative contribution of cerebrovascular mortality was similar.

The effects of various factors were assessed simultaneously with multivariate survival analysis using the Cox's proportional hazard model. Age, serum total cholesterol, triglycerides, smoking and systolic blood pressure were all significant independent risk factors for coronary heart disease mortality in both sexes. Fasting blood sugar was of borderline significance, reaching significance among men, but not among women. However, since the women have much lower risk of dying from coronary heart disease than the men the absolute risk associated with each of the risk factors is much lower in the women.