



LÆKNABLAÐIÐ hefur komið út síðan 1915 og í þessum 100. árgangi blaðsins eru greinar sem ritstjórnin hefur kallað eftir af því tilefni. Höfundar greinanna skrifa um ýmis málafni sem snerta lækna, félagsleg, söguleg og fræðileg.

# Rannsóknarstöð Hjartaverndar, fortíð og nútíð

Vilmundur Guðnason, Nikulás Sigfússon, Gunnar Sigurðsson

## Ágrip

Rannsóknarstöð Hjartaverndar tók til starfa haustið 1967. Megintilgangur hennar var að kanna algengi hjarta- og æðasjúkdóma á Íslandi sem þá voru í miklum vexti og finna helstu áhættuþætti þeirra svo unnt yrði að beita árangursríkum forvörnum. Reykjavíkurrannsókn Hjartaverndar var sett af stað í þessum tilgangi sama ár og náði til allra karla og kvenna fæddra 1907-1935 sem bjuggu á stór-Reykjavíkursvæðinu. Alls tóku þátt í rannsókninni tæplega 20 þúsund manns, eða rúmlega 70% þeirra sem boðin var þátttaka. Eftirlifandi hópur, tæplega 6000 einstaklingar, er uppi-

staðan í Öldrunarrannsókn Hjartaverndar sem framkvæmd var 2002-2011. Niðurstöður úr rannsóknum Hjartaverndar hafa lagt grunninn að þekkingu á helstu áhættuþáttum hjarta- og æðasjúkdóma á Íslandi og verið undirstaða markvissra forvarna gegn þessum sjúkdómum. Öldrunarrannsóknin hefur einnig gefið möguleika á ítarlegum rannsóknum á öðrum langvinnum sjúkdómum meðal aldraðra. Í grein þessari verður einungis farið yfir helstu niðurstöður hjarta- og æðasjúkdóma Reykjavíkur- og Öldrunarrannsóknarinnar frá upphafi.

## Reykjavíkurrannsóknin

Landssamtök Hjartaverndar voru stofnuð 25. október 1964. Upphafsmáður að stofnun samtakanna og fyrsti formaður var Sigurður Samúelsson prófessor og yfirlæknir á lyflækningadeild Landspítalans. Nafnið Hjartavernd sótti Sigurður til Halldórs Halldórssonar prófessors í íslensku. Sigurður tekur fram í skrifum sínum frá þessum tíma að honum og samstarfsmönnum hans á Landspítalanum, þeim Snorra Páli Snorrassyni og Theódóri Skúlasyni, hafi verið orðið ljóst að eitthvað þyrfti að gera til að hefta framgang kransæðasjúkdóms á Íslandi sem þá var í miklum vexti.<sup>1</sup> Í kjölfar stofnfundar var safnað fé hjá íslenskum fyrirtækjum og einstaklingum til kaupa á húsnæði að Lágmulu 9 í Reykjavík og gekk sú söfnun vel. Undirbúningur var síðan hafinn að stofnun Rannsóknarstöðvar Hjartaverndar í því húsnæði. Megintilgangur-

inn var að gera umfangsmikla hóprannsókn til að kanna meðal annars útbreiðslu hjarta- og æðasjúkdóma hér á landi og finna helstu áhættuþætti þeirra svo unnt yrði að beita árangursríkum forvörnum. Rannsóknarstöðin var tilbúin til notkunar haustið 1967 og hófst þá hóprannsókn sem síðar hefur fengið nafnið Reykjavíkurrannsókn Hjartaverndar.

Samkvæmt dagblöðum þessa tíma voru ekki allir landsmenn jafn sannfærðir um ágæti þessa og voruðu sumir heilbrigðisyfirvöld við að styrkja þetta glapræði. Sigurður Samúelsson og samstarfsfólk hans létu þetta ekki á sig fá heldur héldu sínu striki.

Starfsmenn Rannsóknarstöðvarinnar við upphaf rannsóknarinnar voru 23 í 13 stöðugildum. Fyrsti yfirlæknir stöðvarinnar var Ólafur Ólafsson og gegndi hann því starfi til 1972 þegar hann tók



Fyrsta framkvæmdastjórn Hjartaverndar (myndin tekin árið 1965). Talið frá vinstri: Óskar Jónsson framkvæmdastjóri, Davíð Davíðsson prófessor, Sigurður Samúelsson formaður, Eggert Kristjánsson aðalræðismaður og Pétur Benediktsson bankastjóri.



Undirritun samnings Hjartaverndar og Öldrunarstofnunar bandarísku heilbrigðisstofnunarinnar vegna Öldrunarrannsóknar Hjartaverndar fór fram árið 2001. Undir samninginn skrifuðu Gunnar Sigurðsson, Vilmundur Guðnason og Richard Hodes, forstöðumaður Öldrunarstofnunar Bandaríkjanna, að viðstöddum Jóni Kristjánssyni heilbrigðisráðherra.

	Hópur	B	C	A	D	E	F	
Stig	boðló	Ka 2955 Ko 3101	Ka 2743 Ko 2990	Ka 2755 Ko 2936	Ka 2282 Ko 2429	Ka 2106 Ko 2191	Ka 2081 Ko 2224	Tókuþátt
I	Ka 1967-68 Ko 1968-69							Ka 2203 Ko 2371
II	Ka 1970-71 Ko 1971-72							Ka 4057 Ko 4183
III	Ka 1974-76 Ko 1977-79							Ka 5560 Ko 3900
IV	Ka 1979-81 Ko 1981-84							Ka 3244 Ko 3587
V	Ka 1985-87 Ko 1987-91							Ka 2592 Ko 3028
VI	Ka 1991-94 Ko 1994-97	Aldur >70 ár					Aldur >70 ár	Ka 833 Ko 1210
AGES I	Ka & Ko 2002-2006							Ka 2421 Ko 3345
AGES II	Ka & Ko 2007-2011							Ka 1426 Ko 1985

Yfirlitsmynd af flæði innköllunar á körlum (ka) og konum (ko) í Reykjavíkurrannsókn Hjartaverndar og afleiddum rannsóknnum. Upphaflega hópnun var skipt í sex minni hópa (A-F) sem komu allir til rannsóknar á tímabilinu 1967-1991 nema einn hópurinn (F) sem ekki var boðin þátttaka, heldur notaður sem viðmið. Einstaklingar komu misoft, frá 1 til 5 sinnum yfir tímabilið (skyggðir fletir). Árin 1991-1997 var hópur einstaklinga eldri en sjötugir rannsakadur. Öldrunarrannsókn Hjartaverndar (AGES) fór svo fram í tveimur áföngum milli 2002 og 2011.

við embætti landlæknis. Nikulás Sigfússon læknir tók þá við starfinu til ársins 1999 þegar Vilmundur Guðnason prófessor og erfðafræðingur varð yfirlæknir.

Þeir sem unnu að skipulagningu Reykjavíkurrannsóknarinnar voru auk framangreindra, Þorsteinn Þorsteinsson lífefnafræðingur, Ottó J. Björnsson ráðgjafi í tölfræði og Helgi Sigvaldason verkfræðingur og yfirmaður tölvuvinnslu ásamt Davíð Davíðssyni prófessor og yfirlækni rannsóknarstofunnar. Leitað var til Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar um ráðgjöf við hönnun rannsóknarinnar. Ólafur Ólafsson, fyrsti forstöðulæknir Hjartaverndar (1967-1972), og Sigurður Samúelsson prófessor, formaður stjórnar (1964-1990), sátu fund Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar í Kaupmannahöfn 1965 þar sem Reykjavíkurrannsóknin var rædd. Á þeim fundi var meðal annars Geoffrey Rose faraldsfræðingur og Z. Pisa og E.F. Cron frá Alþjóðaheilbrigðisstofnuninni, en tveir þeir síðarnefndu heimsóttu Hjartavernd sama ár til ráðgjafar um rannsóknina.<sup>2,3</sup> Þetta var mjög mikilvægt því þannig skapaðist traustur grunnur að framtíðar vísindastarfsemi Hjartaverndar. Til rannsóknarinnar voru valdir 28 árgangar karla og kvenna á Reykjavíkursvæðinu á aldursbilinu 34-61 árs þannig að rannsóknin náði til allra karla sem fæddir voru 1907-1934 og allra kvenna fæddra 1908-1935.<sup>4,5</sup> Það voru um 55% Íslendinga á þessu aldurskeiði, alls 30.798 manns. Lögð var áhersla á að gera allar mælingar á staðlaðan hátt og voru þetta fyrstu tölvuskráðu sjúkraskýrslurnar á Íslandi.

Árið 1991 var athyglinni sérstaklega beint að þeim sem voru 70 ára og eldri. Í fyrsta sinn voru rannsakadur einstaklingar úr ofangreindum undirhópi (F) sem ekki hafði áður verið boðin þátttaka. Vitrænum mælingum og öðrum nýjum mælingum á öldrun var bætt við. Þessum sérstaka áfanga Reykjavíkurrannsóknarinnar lauk árið 1997.

Strax frá upphafi gáfu allir skriflegt samþykki sitt áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni. Þátttakendur fengu ítarlegan spurningalista um heilsufar sem þeir svöruðu og var þar sérstök áhersla lögð á hjarta- og æðasjúkdóma auk annarra langvinnra

sjúkdóma. Ýmsar líkamsmælingar voru gerðar og röntgenmyndir voru teknar af hjarta og lungum. Talsvert ítarlegar blóðrannsóknir voru framkvæmdar. Fyrsti sjálfvirki efnamælirinn á Íslandi var tekinn í notkun í þessari rannsókn. Djúpfryst sýni voru jafnframt geymd sem átti eftir að reynast mjög gagnlegt til mælinga síðar. Alls voru um 800 atríði skráð varðandi hvern og einn. Heildarfjöldi þátttakenda var 19.381, eða rúmlega 70% boðaðra, sem var rúmlega þriðjungur Íslendinga á þessu aldurskeiði. Reykjavíkurrannsóknin var sérstök að því leyti að hún náði til stórs hóps bæði karla og kvenna sem síðar var fylgt eftir í langan tíma. Niðurstöður rannsóknarinnar gefa því góða mynd af heilbrigðisástandi þessa aldurs hóps þjóðarinnar á hverjum tíma og þeim breytingum sem orðið hafa í tímans rás.

Þegar Sigurður Samúelsson lét af formennsku Hjartaverndar árið 1990 var Reykjavíkurrannsókn Hjartaverndar á góðri leið með að ná því marki sem lagt var upp með árið 1967 enda þótt Sigurði væri ljóst að úrvinnsla allrar þessarar gagnasöfnunar væri mikið verk og þyrfti aðkomu fleiri aðila.<sup>1</sup> Ný úrvinnslustjórn var skipuð undir formennsku Guðmundar Þorgeirssonar læknis og áherslan lögð á birtingu vísindagreina í stað útgáfu skýrslna. Sú úrvinnslustjórn naut fulltingis Helga Sigvaldasonar verkfræðings sem annaðist tölfræðilega úrvinnslu.

Fyrstu 20 árin var Reykjavíkurrannsóknin að mestu leyti fjármögnuð fyrir eigið aflafé og með sköðunum og rannsóknnum á einstaklingum sem vísað var eða leituðu til stöðvarinnar. Tryggingastofnun ríkisins greiddi fyrir þessar rannsóknir. Í stjórnartíð Magnúsar Karls Péturssonar læknis (1990-1998) var gerður þjónustusamningur við Tryggingastofnun og ríkið sem veitti rannsóknarstöðinni betra fjárhagslegt öryggi.

Rétt fyrir síðustu aldamót jukust umsvif rannsóknarstarfs Hjartaverndar umtalsvert, fyrst og fremst vegna aukins rannsóknarfjár sem fékkst meðal annars úr samkeppnisjóðum. Þetta voru fjármunir frá íslenskum sjóðum eins og Rannís og fé frá alþjóðlegum rannsóknarsamkeppnisjóðum, til dæmis frá National Institute of Health (NIH) í Bandaríkjunum og rannsóknarfé frá Evrópusambandinu. Enn í dag árið 2014 er Rannsóknarstöð Hjartaverndar að mestu rekin fyrir slíkt styrktarfé.

### Öldrunarrannsókn Hjartaverndar: framhald Reykjavíkurrannsóknarinnar

Árið 1998 höfðu fulltrúar Öldrunarstofnunar bandaríska heilbrigðisráðuneytisins (National Institute on Aging, NIA) samband við Hjartavernd til að kanna grundvöll þess að Hjartavernd myndi sækja um fjármagn til NIA til að rannsaka eftirlifandi þátttakendur úr Reykjavíkurrannsókninni. NIA hafði áhuga á að finna þýði sem hafði verið rannsakad í langan tíma og væri komið á efri ár en innihéldi samt nægilegan fjölda eftirlifenda sem unnt væri að framkvæma faraldsfræðirannsóknir á. Markmið NIA var að bæta myndgreiningu við hefðbundna faraldsfræði til þess kanna forstigsbreytingar sjúkdóma, það er að segja sjúkdóma sem ekki væru orðnir klínískir. Reykjavíkurrannsókn Hjartaverndar var ein af þessum rannsóknnum sem haft var samband við. Ákveðið var eftir samningafundi með fulltrúum NIA að kanna grundvöll fyrir því að nota Reykjavíkurrannsókn Hjartaverndar. Hjartavernd tók þátt í að gera tillögu að því með hvaða hætti yrði staðið að slíkri rannsókn og þremur árum seinna, eða árið 2001, var skrifað undir



Frá stofnun Hjartaverndar hefur verið rekin rannsóknarstofa í klínískri lífefnafræði. Fljótlega eftir opnun tók Hjartavernd í notkun fyrsta sjálfovirka efnamælism á Íslandi. Fyrri myndin er frá þeim tíma, á henni eru Linda Wendel og Edda Emilsdóttir meinataeknar. Seinni myndin sýnir nútíma sjálfovirkan efnamæli og Kristín Bjarnadóttir lífeindafræðingur stendur við hann. Rannsóknarstofustarfsemin er þríþætt; rekstur lífsýnasafns, erfðafræðirannsóknir og klínískar lífefnafræðirannsóknir. Klínísk lífefnafræðistofa Hjartaverndar fékk árið 2005, fyrst slíkra rannsóknarstofa á Íslandi, faggingingu á ákveðnar mælingar í samræmi við staðalinn ISO 15189:2003.

samkomulag um að hefja Öldrunarrannsókn Hjartaverndar, eða Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavík Study, sem hlaut skammstöfunina AGES Reykjavík Study. Upphafsupphæð rannsóknarfjármagnsins var um 20 milljónir dollara, eða um tveir milljarðar íslenskra króna.

Framkvæmdastjórn var sett yfir Öldrunarrannsóknina og í henni áttu sæti fulltrúar frá Hjartavernd og NIA. Vilmundur Guðnason varð formaður en auk hans sátu af Íslands hálfu Gunnar Sigurðsson, Guðný Eiríksdóttir, Guðmundur Þorgeirsson, Pálmi V. Jónsson og Ólafur Kjartansson. Af hálfu NIH sátu Tamara B. Harris, Lenore J. Launer, Howard Hoffman og Mary Frances Cotch.

Öldrunarrannsóknin hófst í febrúar 2002 en þá hafði Hjartavernd orðið að flytja í stærra húsnæði þar sem myndgreining var orðin meiriháttar þáttur í rannsókninni. Hjartavernd flutti í Holtasmára 1 í Kópavog og fjölgaði starfsmönnum úr 20 í um það bil 90.<sup>6</sup> Segulómteki, fjögurra sneiða tölvusneiðmyndataeki og ómskoðunartæki voru meðal nýrra tækja sem sett voru inn. Hjartavernd setti upp fyrstu stafrænu myndgreiningadeildina á Íslandi ásamt aðstöðu og útbúnaði til ítarlegrar úrvinnslu á myndunum.

Gífurleg vinna fór í að undirbúa Öldrunarrannsóknina og voru sérfræðihópar stofnaðir um hverja þá svipgerð sem rannsókuð var. Sérfræðihóparnir samanstóðu af íslenskum og erlendum vísindamönnum sem ákváðu þá vinnuferla sem síðar voru notaðir. Undantekningarlaust var reynt að hafa aðferðirnar staðlaðar og sambærilegar við það sem gert hafði verið annars staðar þannig að hægt yrði að bera saman niðurstöðurnar síðar meir. Allar mælingar Öldrunarrannsóknarinnar voru framkvæmdar á sérhverjum þátttakanda. Þannig fékkst mikið magn af upplýsingum um hin ýmsu líffærakerfi einstaklinganna sem gerir rannsóknir á samspili þeirra mögulega.

Innköllun fyrsta áfangans hófst í febrúar 2002 og stóð yfir til ársins 2006. Rannsakaðir voru 5764 eftirlifandi þátttakendur úr Reykjavíkurrannsókninni. Megináhersla var lögð á hjarta- og æðakerfi, heila- og taugakerfi, vöðva- og stoðkerfi og efnaskiptakerfi.

Árið 2007 hófst annar áfangi þessarar rannsóknar og stóð hann til ársins 2011. Þá voru skoðaðir 3411 einstaklingar þar sem megin-

áhersla var lögð á að beita myndgreiningu til að fá endurteknar mælingar og þá um leið hugmyndir um þróun sjúkdóma yfir tímabil.

#### Innland og erlend samvinna

Hjartavernd hefur verið í samvinnu við fjölmarga aðila á Íslandi og má þar nefna samstarfsaðila innan Háskóla Íslands, Háskólans í Reykjavík og Landspítala. Einnig tímabundið við fyrirtæki eins og Íslenska erfðagreiningu, Mentis Cura og Risk Medical Solutions, svo nokkur séu nefnd.

Hjartavernd var og er í samvinnu við fjölmarga erlenda aðila. Auk NIA hefur Hjartavernd samvinnu við tugi rannsóknahópa í háskólum og stofnunum í Bandaríkjunum, Evrópu, Ástralíu og Asíu. Einnig er samvinna við ýmis erlend fyrirtæki stór og smá. Samvinnan byggir með einum eða öðrum hætti á nýtingu gagna úr rannsóknum Hjartaverndar, fyrst og fremst Reykjavíkurrannsókninni og Öldrunarrannsókninni. Á síðustu árum hefur Hjartavernd átt þátt í að stofna tvo alþjóðlega vinnuhópa í faraldsfræði og erfðafaraldsfræði. Einn fjölþjóðlegur samstarfshópur nefnist Emerging Risk Factors Collaboration, skammstafað ERFC. Þar hafa 125 framskyggjar hóprannsóknir í faraldsfræði hjarta- og æðasjúkdóma með samtals um tvær milljónir þátttakenda sameinast í frekari úrvinnslu á þekktum áhættuþáttum hjarta- og æðasjúkdóma jafnframt því sem nýir áhættuþættir hafa verið kannaðir.<sup>7</sup> Fjölmargar vísindagreinar hafa birst vegna þessarar samvinnu í þekktustu vísindatímaritum heims, aðallega varðandi blóðfitur, sykursýki og bólgur.<sup>8-15</sup> Hjartavernd var einnig frumaðili árið 2009 að stofnun alþjóðlegs vinnuhóps um erfðafaraldsfræðirannsóknir á flóknum sjúkdómum, Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology, skammstafað CHARGE. Þar leiða saman hesta sína 5 framskyggjar rannsóknir í hjarta- og æðasjúkdómum, Öldrunarrannsókn Hjartaverndar, Framingham-rannsóknin, Atherosclerosis Risk in Communities-rannsóknin (ARIC), Cardiovascular Health Study (CHS) og Rotterdam-rannsóknin.<sup>16</sup> Þessi samvinna hefur leitt til fjölmargra uppgötvana á sviði erfðafræði og hafa niðurstöðurnar birst í virtum tímaritum.



Fyrstu læknafróðgæfingur Rannsóknarstöðvar Hjartaverndar, Ólafur Ólafsson yfirlæknir og Nikulás Sigfússon sérfræðingur.

### Nokkrar niðurstöður

Við upphaf Reykjavíkurrannsóknarinnar voru niðurstöður farnar að birtast frá Framingham-rannsókninni í Bandaríkjunum um áhættuþætti kransæðasjúkdóma. Ekki var unnt að fullyrða að þeir væru þeir sömu hérlendis nema með því að rannsaka það nánar.

Hjartavernd birti niðurstöður sínar eftir að fyrsta hópnum í Reykjavíkurrannsókninni hafði verið fylgt eftir í allt að 17 ár með tilliti til dauðsfalla af völdum kransæðasjúkdóma. Niðurstöðurnar náðu bæði til karla og kvenna og gáfu svipaðar niðurstöður og Framingham-rannsóknin þar sem aldur, kólesteról og þrýglýseríð í sermi, reykingar og slagbilsblóðþrýstingur reyndust marktækur sjálfstæður áhættuþáttur hjá báðum kynjum.<sup>17</sup> Viðbótaráhættan sem tengdist hverjum áhættuþætti var þó mun lægri meðal kvenna en karla enda dánartölur kvenna úr kransæðasjúkdómi mun lægri en karla.<sup>18</sup>

Lilja Jónsdóttir og félagar birtu síðan frekari eftirfylgni allt að 28 árum þar sem áherslan var lögð á áhættu meðal kvenna.<sup>19</sup> Heildarkólesteról í blóði reyndist jafnstærkur hlutfallslegur áhættuþáttur hjá báðum kynjum en minnkandi með aldri. Hlutfallsleg áhætta var hins vegar hærri meðal kvenna samfara miklum reykingum, sykursýki og háum þrýglýseríðum í blóði og slagbilsþrýstingur var sterkari áhættuþáttur en hlébilsþrýstingur. Stórreykingar breyttu því áhættunni á kransæðadaða hjá konum í sömu áhættu og hjá körlum.

Á árinu 1981 hóf Rannsóknarstöð Hjartaverndar fyrir Íslands hönd þátttöku í fjölþjóðlegri rannsókn Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar á hjarta- og æðasjúkdómum (Multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular diseases (MONICA)). Þessi þátttaka fólst í skráningu á öllum kransæðastíflutílfellum á landinu, hjá einstaklingum milli 25-74 ára. Samtímis var hér um að ræða áhættuþáttakönnun og athugun á meðferð kransæðastíflu á sjúkrahúsum landsins milli árána 1983 og 1993. Þetta gaf viðbótarmöguleika á rannsókn á tengingu áhættuþátta og nýgengi og algengi kransæðasjúkdóms á Íslandi, ekki eingöngu

dánarorsökum eins og áður. Hjartavernd sá um skráningu kransæðasjúkdóma og kransæðaaðgerða allt til ársins 2007 en þá var skráningin færð á ábyrgð Embættis landlæknis samkvæmt lögum frá Alþingi. Árið 2010 gerði Embættið samning við Hjartavernd um áframhaldandi skráningu.

Þegar Evrópusamtök hjartalækna birtu áhættumat fyrir kransæðadauðsföll var staðfest að áhættuþættirnir í Reykjavíkurrannsókninni væru nánast samir að styrkleika og þeir evrópsku.<sup>18</sup> Gögn Hjartaverndar gáfu hins vegar möguleika á að meta áhættuna með tilliti til kransæðastíflu eða kransæðaaðgerðar, sem var nokkurn veginn helmingi hærri áhætta en fyrir dauðsföll af völdum blóðþurrðarsjúkdóma<sup>18</sup> eins og notast var við í áhættumati Evrópusamtakanna. Rannsóknir Hjartaverndar sýndu að íslenskar konur eru að meðaltali í lægri áhættu á dauða af völdum hjarta- og æðasjúkdóma fyrir 75 ára aldur. Íslenskir karlar eru hins vegar aðeins ofan við meðaláhættu í allri Evrópu. Gögn Hjartaverndar eru því mikilvæg til að sýna stöðu mála á Íslandi og mikill styrkur fyrir Íslendinga að eiga sitt eigið áhættumat varðandi hjarta- og æðasjúkdóma.

Árið 2007 birtu Thor Aspelund og félagar Áhættureikni Hjartaverndar sem síðar var gerður aðgengilegur öllum á veraldarvefnum, hjarta.is. Þar er áhættan á því að fá kransæðasjúkdóm á næstu 10 árum reiknuð út frá þeim áhættuþáttum sem staðfestir höfðu verið sem sjálfstæðir áhættuþættir í Reykjavíkurrannsókninni. Til viðbótar áður nefndum áhættuþáttum er þar einnig tekið mið af öðrum sjálfstæðum áhættuþáttum eins og líkamshreyfingu í frístundum, sykursýki og sögu um kransæðasjúkdóm í nánnum ættingjum. Margrét Andrésdóttir og félagar höfðu áður sýnt fram á nær tvöfalda áhættu í fyrstu gráðu ættingjum þeirra sem fengið höfðu kransæðastíflu og sú áhætta var að mestu óháð öðrum áhættuþáttum.<sup>20</sup> Þessi rannsókn benti til að um 15% kransæðatílfella mætti tengja þessum ættlægu þáttum.

### Breytingar á tíðni kransæðasjúkdóma og helstu áhættuþátta

Samkvæmt dánarmeinaskrá Hagstofu Íslands fór dánartíðni karla og kvenna vegna blóðþurrðarsjúkdóma í hjarta stöðugt vaxandi frá 1950 til 1970 en stóð síðan nokkurn veginn í stað til ársins 1980. Hjartavernd hefur annast skráningu kransæðasjúkdóma meðal fólks á aldrinum 25-74 ára fyrir allt Ísland frá árinu 1981 (og fyrir þátttakendur Reykjavíkurrannsóknarinnar sem fá kransæðasjúkdóma eldri en 75 ára) og nær hún til allra tílfella kransæðastíflu (fyrstu eða endurtekinna) sem og kransæðaaðgerða á sjúkrahúsum. Þetta gaf því tækifæri til að greina tíðni nýrra og endurtekinna tílfella ásamt dauðsföllum af þessum sökum. Nikulás Sigfússon og félagar gerðu slíka úttekt fyrir tímabilið 1981-1999 sem sýndi að dánartíðni af þessum sökum hafði lækkað um 55% fyrir bæði kyn (enn meira, eða um 86%, fyrir yngri hópa) og sýndi að 40% heildarlækkunarinnar var vegna lægra nýgengis fyrstu tílfella, 40% vegna færri endurtekinna tílfella og 20% vegna lækkunar á dánartíðni kransæðastíflu.<sup>21,22</sup>

Gögn Hjartaverndar gáfu einnig tækifæri til að kanna tengsl lækkunar á tíðni kransæðasjúkdóma á Íslandi í tengslum við breytingar á áhættuþáttunum. Þetta var fyrst kannað fyrir tímabilið 1968-1988 og sýndi að skýra mátti fækkun kransæðatílfella að stórum hluta (75%) út frá æskilegum breytingum á þremur helstu áhættuþáttunum, kólesteróli, reykingum og slagbilsblóð-

Stjórnendur Hjartaverndar frá upphafi. Myndin er tekin árið 2004. Efri röð frá vinstri: Magnús Karl Pétursson formaður stjórnar 1990-1998, Gunnar Sigurðsson formaður stjórnar frá árinu 1998, Vilmundur Guðnason forstöðulæknir frá árinu 1999, Ólafur Ólafsson forstöðulæknir 1967-1972. Nedri röð frá vinstri: Nikulás Sigfússon forstöðulæknir 1972-1999 og Sigurður Samúelsson formaður stjórnar 1964-1990.



þrýstingi. Vísindamenn Hjartaverndar voru með þeim fyrstu til að sýna fram á þetta og birta í vísindagrein í *British Medical Journal* árið 1991, sem hlaut verðskuldaða athygli.<sup>23</sup> Þetta var kannað að nýju fyrir tímabilið 1981-2006 í samvinnu við enskan vísindamann, Simon Capewell, sem þróað hafði reiknilíkan til að svara svipuðum spurningum (*IMPACT model*). Þar var einnig tekið mið af meðferð á sjúkrahúsunum, svo sem lyfja- og skurðmeðferð. Niðurstöðurnar sýndu að skýra mætti 73% af heildarlækkun út frá breytingum á áhættuþáttum: kólesteróli, reykingum, slagbilsþrýstingi og aukinni hreyfingu. Þetta endurspeglast í 66% lækkun á nýgengi kransæðastíflu á sama tímabili. Reikna mátti út að á árinu 2006 urðu nær 500 færri kransæðastíflutilfelli og 295 færri dauðsföll af þeim sökum á Íslandi miðað við ef ástandið hefði haldist óbreytt frá árinu 1981. Kólesteróllækkunin sem varð á þessu tímabili skýrði næstum þriðjung þessa árangurs. Þetta átti sér stað þrátt fyrir þá þyngdaráukningu sem varð á tímabilinu og aukningu á sykursýki.<sup>24</sup> Þessar niðurstöður undirstrika því mikilvægi lífsstílsbreytinga hjá íslensku þjóðinni fyrir fækkun kransæðatilfella á Íslandi síðustu áratuginu. Í framhaldi af þessu hafa Rósa Björk Þórólfsdóttir, Karl Andersen og félagar spáð fyrir um líklegar breytingar á tíðni kransæðasjúkdóma á Íslandi út frá mismunandi þróun áhættuþáttanna. Ef allt færi á besta veg, reykingar tilheyrðu liðinni tíð, kólesteról lækkaði í 4,5 mmól/l og þjóðin næði kjörþyngd, myndu ótímabær dauðsföll af völdum kransæðasjúkdóma nánast hverfa í kringum árið 2040.

### Einstakir áhættuþættir

Breytingar á áhættuþáttum hjarta- og æðasjúkdóma má sjá myndrænt í *Handbók Hjartaverndar* sem gefin var út í tilefni af 40 ára afmæli Rannsóknarstöðvar Hjartaverndar árið 2007 ([hjarta.is/utgafa/handbok-hjartaverndar](http://hjarta.is/utgafa/handbok-hjartaverndar)). Hér verður lýst í stuttu máli breytingum á helstu áhættuþáttum samkvæmt gögnum Hjartaverndar frá 1967 og ýmsum rannsóknum sem gerðar hafa verið á þeim.

### Reykingar

Um 1970 reyktu um 60% miðaldra karla og um 45% kvenna á Íslandi en 20% beggja kynja voru stórreykingamenn sem reyktu einn pakka á dag eða meira. Á næstu 30 árum lækkaði tíðni reykinga í 36% meðal karla og í 32% meðal kvenna. Fyrst og fremst fækkaði þeim sem að reyktu lítið.<sup>26</sup> Árið 2006 var þessi tala komin niður í 22%.<sup>24</sup> Gögn Hjartaverndar sýndu að ævilíkur reykingafólks voru mun styttri og hjá stórreykingafólki og að minnsta kosti 10 árum skemmri miðað við þá sem aldrei höfðu reykt. Ávinningur af því að hætta að reykja gat numið 4-7 árum eftir því á hvaða aldri hætt var að reykja.<sup>27</sup> Það er athyglisvert að áhættan á kransæðasjúkdómi fór vaxandi meðal kvenna með auknum fjölda sigarettanna sem reyktar voru dags daglega en karlar náðu hámarksáhættu við 15 sigarettur á dag.<sup>27</sup>

Á 10. áratug síðustu aldar var þriðja hvert dauðsfall í aldursþópi 35-69 ára tengt reykingum og á þessum tíma dó að meðaltali einn Íslendingur á dag úr reykingatengdum sjúkdómum (hjarta- og æðasjúkdómum, lungnasjúkdómum og krabbameinum) samkvæmt útreikningum Hjartaverndar.<sup>28</sup> Fyrir árið 2006 þegar reykingatíðni karla og kvenna var komin niður í 22% voru að minnsta kosti 100 færri dauðsföll á ári vegna reykingatengdra sjúkdóma.

### Blóðþrýstingur

Hár blóðþrýstingur er einn af aðaláhættuþáttum hjarta og æðasjúkdóma, auk þess að vera áhættuþáttur fyrir heilablóðföll. Samkvæmt gögnum úr Reykjavíkurrannsókninni hefur meðal slagbilsblóðþrýstingur 45-65 ára Íslendinga lækkað umtalsvert frá árinu 1967 er hann var 140 mmHg hjá körlum og 145 mmHg konum en árið 1987 var hann kominn niður í 135 mmHg hjá körlum og 130 mmHg hjá konum. Árið 2007 var slagbilsblóðþrýstingurinn hjá körlum kominn niður í 130 mmHg og 125 mmHg hjá konum. Erfitt er að átta sig á hvers vegna þetta er en líklegt er að það megi rekja til þátta eins og minnkandi saltneyslu þjóðarinnar eins og kannanir Manneldisráðs frá árunum 2002 og 2011 benda til.<sup>29</sup>

Doktorsritgerð Nikuláasar Sigfússonar (1981) fyrrverandi yfir-læknis Hjartaverndar sýndi verulega aukningu í meðvitund einstaklinga um að þeir hefðu háþrýsting en 24% þeirra sem voru með háþrýsting vissu af því árið 1967 á móti 68% árið 1981.<sup>30</sup> Árið 1967 voru 16% af þeim sem voru með háþrýsting á meðferð en 64% árin 1980-1981, sem var 94% af þeim sem voru með þekktan háþrýsting þá. Hér var um mikla framför að ræða og endurspeglar aukna meðvitund einstaklinga og læknasamfélagsins. Hins vegar voru skilmerkin fyrir háþrýstingi á þessum tíma 160/95 mmHg á móti 140/90 mmHg í dag. Miðað við þau skilmerki sem eru í dag kom í ljós í Áhættuþáttakönnun Hjartaverndar (2010) að 44% karla og 38% kvenna á aldrinum 45-64 ára voru með háþrýsting (þekktan og nýgreindan) en einungis 72% voru á meðferð, eða 68% karla og 74% kvenna. Af þeim sem höfðu þekktan háþrýsting voru einungis 70% á meðferð. Í Öldrunarrannsókn Hjartaverndar (2004) þar sem meðalaldurinn var 76 ár voru 81% einstaklinganna með háþrýsting og 64% (63% karla og 65% kvenna) voru á blóðþrýstingslækkandi lyfjameðferð en 91% af þeim sem höfðu þekktan háþrýsting voru á meðferð. Meðferðarhlutfall hjá öldruðum er mjög hátt en mun lægra hjá yngri aldurshópum, sem er áhyggjuefni.

Hjartavernd hefur nýtt blóðþrýstingsmælingar og blóðsýni þátttakenda í Öldrunarrannsókninni til erfðafræðirannsókna með CHARGE-vinnuhópnum. Þar voru notaðar blóðþrýstingsmælingar frá miðjum aldri þátttakenda þegar þeir mættu í Reykjavíkurrannsóknina áratugum áður til að finna gen sem höfðu áhrif á blóðþrýsting. Fyrsta greinin um þetta birtist árið 2009 í *Nature Genetics*<sup>31</sup> og töldu bandarísku hjartaverndarsamtökin (American Heart Association) hana eina af 10 mikilvægustu vísindagreinum þess árs.<sup>32</sup> Síðar voru þessi gögn og niðurstöður leiddar saman við annan stóran vinnuhóp og vísindagrein um það birtist í *Nature* árið 2011.<sup>33</sup>

#### Heildargildi kólesteróls í blóði

Við upphaf Reykjavíkurrannsóknarinnar, árið 1967, var meðalgildi heildarkólesteróls miðaldra karla meira en 6,5 mmól/l og kvenna meiri en 7 mmól/l sem var þá með því hæsta í Evrópu. Meðalgildin hafa síðan farið stöðugt lækkandi, sérstaklega eftir 1990, og nemur heildarlækkunin um 1,5 mmól/l til ársins 2008.<sup>34</sup>

Bolli Þórsson og félagar hafa sýnt fram á að þessi lækkun er fyrst og fremst vegna breyttra lífsháttanna þjóðarinnar og að óverulegu leyti vegna notkunar kólesteróllækkandi lyfja.<sup>34</sup> Þessi uppgötvun var mikilvæg, einkum í ljósi þess að nýleg alþjóðleg rannsókn um breytingar á kólesteróli einstaklinga um heim allan sýndi lækkun í flestum vestrænum samfélögum en aukningu í Asíu og Austur-Evrópu sem var talin lífsstílsháð.<sup>35</sup> Ein af ályktunum þessarar greinar var að þar sem fall í kólesteróli var samhliða innleiðingu statínlyfja væri blóðfitulækkandi meðferð ein meginástæðan fyrir lækkun kólesteróls hjá vestrænum þjóðum og því væri statínmeðferð mikilvæg í baráttunni við hækkandi kólesteról. Rannsóknir á gögnum Hjartaverndar þar sem bæði kólesterólgildi og statínnotkun voru skoðuð í sömu einstaklingunum sýndi hins vegar að lífsstílsbreyting er meginástæðan eins og að ofan greinir. Engin ástæða er til að ætla að sama eigi ekki við annars staðar, en gögnin í alþjóðlegu rannsókninni innihéldu ekki upplýsingar um lyfjanotkun og kólesteról í sömu einstaklingum.<sup>34</sup>



Hjartavernd hefur sett upp mjög öflugan og að stórum hluta til sjálfoirkan myndúrvinnslubúnað sem hefur verið nýttur í fjölmörgum rannsóknum þar sem niðurstöður hafa birst í virtum vísindatímaritum. Á myndinni er Vilmundur Guðnason forstöðulæknir Hjartaverndar.

#### Offita, sykursýki

Gögn Hjartaverndar sýna að á 40 árum, 1967-2007, hafa íslenskir karlar þyngst um 8 kg en konur um 7 kg miðað við sömu líkamshæð (hjarta.is/utgafa/handbok-hjartaverndar)<sup>36</sup> Reyndar hefur meðalhæð karla og kvenna aukist um 5 cm á þessu tímabili. Áhrif líkamspyngdarstuðuls á áhættu kransæðasjúkdóma eru fyrst og fremst óbein í gegnum áhrif á áhættuþættina, háþrýsting, hækkaða þríglíseríða og sérstaklega sykursýki.

Fyrir 1990 hafði algengi sykursýki af tegund tvö ekki hækkað marktækt<sup>37</sup> en síðan þá hefur hún hækkað verulega allt til ársins 2007 en þá hafði hún tvöfaldast meðal karla og aukist um 50% meðal kvenna.<sup>37-39</sup> Algengi sykursýki af tegund tvö var lág á Íslandi árin fyrir 1990 en nálgast nú aðrar nálægar þjóðir enda er íslenska þjóðin með þeim þyngstu í Evrópu. Athyglisvert er að kynjaskipting hér á landi er sterkari en víða annars staðar, um 6% algengi meðal miðaldra karla en 3% meðal kvenna á sama aldri.<sup>39</sup> Sigurjón Vilbergsson og félagar sýndu fram á nær tvöfalda áhættu á kransæðasjúkdómum meðal sjúklinga með tegund tvö af sykursýki þegar leiðrétt hafði verið fyrir öðrum þáttum.<sup>40</sup>

Þessi áhætta á æðasjúkdómum hefur verið talin tengd blóðsykrinum með logra-línulegu sambandi og hafa forspárgildi fyrir áhættu á æðasjúkdómum langt niður fyrir sykursýkisgildi blóðsykurs. Ítarlegar rannsóknir í Reykjavíkurrannsókninni ásamt meta-analýsu á 26 öðrum rannsóknum sýndu hins vegar að þessi áhætta er fyrst og fremst tengd því að hafa staðfesta sykursýki þó aðeins aukin áhætta sjáist í þeim sem hafa vægt hækkaðan sykur, meira en 6mmól/l.<sup>41</sup> Hins vegar var enga áhættuaukningu að sjá hjá þeim sem hafa eðlileg sykur gildi, ólíkt því sem áður hefur verið talið. Þetta var síðan staðfest af ERCF í umfangsmikilli rannsókn sem notaði meðal annars gögn úr Reykjavíkurrannsókninni og birtist í *Lancet* árið 2010.<sup>42</sup>

Rannsókn gerð fyrir árið 1990 sýndi að meðaltali 5 árum skemmri ævilíkur sykursjúka en annarra í Reykjavíkurrannsókninni.<sup>40</sup> Þetta kann að hafa breyst síðan þá eins og Elín Ólafsdóttir sýndi fram á í doktorsverkefni sínu, að æviskeið aldraðra sykursjúkra í Hjartaverndarannsókninni er svipað og annarra séu þeir meðhöndlaðir með statínlyfjum.<sup>43</sup> Inga Þráinsdóttir sýndi fram á í



Hjartavernd setti upp fyrstu stafrænu myndgreiningardeildina þar sem auk segulómtækis sem sést á myndinni var sett upp tölvusneiðmyndataeki, ómskoðunartæki og tvíorku beinþéttnimælir (DEXA). Framkvæmdar hafa verið um 90 þúsund mælingar í vísindarannsóknnum gegnum árin. Hér sjást geislafræðingarnir Grímheiður F. Jóhannsdóttir og Sara Katrín Stefánsdóttir.

doktorsverkefni sínu að sykursjúkir höfðu nær þrefalda áhættu á því að fá hjartabilun, sem er að hluta tengt öðrum áhættuþáttum kransæðasjúkdóma.<sup>44</sup> Rannsókn ERFC á dánarorsökum sykursjúkra, sem byggði á úrtaki frá 97 framskyggnum rannsóknum, þar á meðal Reykjavíkurrannsókn Hjartaverndar, sýndi að hjartasjúkdómar umfram aðra sjúkdóma, eru langalgengasta dánarorsökin.<sup>45</sup>

#### Þögn hjartadrep

Emil Sigurðsson sýndi fram á í doktorsverkefni sínu ásamt Guðmundi Þorgeirssyni að horfur karla með mismunandi stig kransæðasjúkdóms við komu í Reykjavíkurrannsóknina voru háðar alvarleika sjúkdómsins ásamt þeim áhættuþáttum kransæðasjúkdóms sem þeir höfðu. Allir höfðu þó verulega aukna áhættu á að deyja vegna frekari áfalla.<sup>46</sup> Einn hópur voru þeir karlar sem fengið höfðu þögla kransæðastíflu (hjartalínuritsbreytingar án einkenna), sem var um þriðjungur allra kransæðastíflna, en þeir höfðu svipaðar horfur og aðrir með sögu um þekkt kransæðastíflu.<sup>47</sup> Lilja S. Jónsdóttir fann síðar svipaða tíðni þögullar kransæðastíflu meðal kvennahópsins.<sup>48</sup>

Rannsókn á um 1000 einstaklingum úr Öldrunarrannsókninni þar sem gefið var skuggaefni sem safnast í örvef og teknar segulómmyndir af hjarta sýndi fram á að miklu fleiri einstaklingar en áður var talið reyndust hafa þögult hjartadrep.<sup>49</sup> Rannsóknir Emils og Lilju höfðu vissulega gefið vísbendingar um að þetta hefði verið frekar algengt, sérstaklega í eldri aldurshópum, en þessi rannsókn sem birtist í *JAMA* 2012 sýndi fram á að fyrir hvern einstakling sem hafði þekkt hjartadrep voru nærri tveir sem höfðu óþekkt hjartadrep og voru horfur þeirra svipaðar og þeirra sem höfðu þekkt hjartadrep.<sup>49</sup>

#### Lípópróteinið Lp(a)

Í undirhópi 1332 karla var lípópróteinið Lp(a) mælt í sermi við fyrstu komu í Reykjavíkurrannsóknina og afdrif þáttakenda könnuð á næstu árum.<sup>50</sup> Lp(a) reyndist sjálfstæður áhættuþáttur fyrir kransæðasjúkdómi í þessum hópi. Þetta var meðal fyrstu framskyggna rannsókna til að kanna forspárgildi þessa arfbundna lípópróteins. Þessi tengsl voru könnuð frekar í öllum þáttakendum Reykjavíkurrannsóknarinnar<sup>51</sup> og síðar í mun stærri hóp í ERFC sem fyrr er minnst á og staðfest þar.<sup>52</sup> Til þessa hefur þó engin virk meðferð með mataræði eða lyfjum fundist til að minnka áhættuna samfara þessu ættlæga lípópróteini.

Þáttur Lp(a) var kannaður í kölkun ósæðarloku og ósæðarþrengsla. Kalk í ósæðarloku var mælt í þáttakendum Öldrunarrannsóknarinnar og samband þess við Lp(a) sem mælt hafði verið í blóðsýnum þessara sömu einstaklinga í Reykjavíkurrannsókninni skoðað. Sýnt var fram á orsakatengsl Lp(a) við kölkun í ósæðarloku og ósæðarþrengsli og birtust niðurstöður þessarar rannsóknar í *New England Journal of Medicine* árið 2012.<sup>53</sup>

#### Bólguþættir

Blóðsökk var mælt í þáttakendum Reykjavíkurrannsóknarinnar. Margrét Andrésdóttir og félagar könnuðu þennan bólguþátt sem hugsanlegan sjálfstæðan áhættuþátt fyrir kransæðasjúkdómum. Rannsóknin staðfesti að svo reyndist vera hjá báðum kynjum þannig að þeir sem voru í hæsta þriðjungi dreifingarinnar reyndust hafa 40% meiri áhættu en lægsti þriðjungurinn.<sup>54</sup> Þetta samræmdest því að bólgumyndun skiptir máli í æðakölkun. Aðrir bólguþættir hafa hins vegar verið rannsakaðir meira.

Sá bólguþáttur sem mest hefur verið rannsakaður er C-reactive protein mælt með hánákvæmniaðferð (*high sensitivity*) (hsCRP).

Styrkur þessa próteins í blóði var mældur í einstaklingum sem höfðu fengið og lifað af eða dáði úr hjartaáfalli eftir að þeir komu í Reykjavíkurrannsóknina ásamt viðmiðum sem höfðu enga sögu um kransæðasjúkdóm. Einstaklingunum var skipt í þrjá hópa eftir magni hsCRP í sermi. Þeir sem voru í hæsta þriðjungi reyndust vera með 45% aukningu í áhættu á að fá hjartaáfall miðað við þá sem voru í lægsta þriðjungi. Þrátt fyrir þetta kom í ljós að með því að bæta þessari mælingu við hefðbundna áhættuþætti jókst forspárgildið harla lítið. Þessar niðurstöður voru birtar í *New England Journal of Medicine* árið 2004 og vöktu mikla athygli.<sup>55</sup> Þetta var ein fyrsta vísindagreinin sem dró í efa þá miklu áherslu sem lögð hafði verið á að mæla hsCRP sem mikilvæga viðbót við mat á áhættu að fá kransæðastíflu. Margar rannsóknir hafa verið gerðar síðan sem benda til þess sama en rannsókn ERFC-rannsóknarhópsins sem birt var í *Lancet* árið 2010 var ein sú mikilvægasta.<sup>15</sup> Í þeirri rannsókn sem gögn frá Reykjavíkurrannsókn Hjartaverndar voru notuð var sýnt sem fyrr að hsCRP er sjálfstæður áhættuþáttur fyrir hjartaáföll en var vissulega háð öðrum áhættuþáttum og óljóst hversu miklu það bætti við forspárgildi.<sup>15</sup> Enn frekari rannsóknir þessa sama vinnuhóps sýndi að hjá þeim sem væru í miðlungs áhættu myndi það að mæla hsCRP og hefja statínmeðferð samkvæmt niðurstöðu þeirrar mælingar koma í veg fyrir eitt áfall til viðbótar á 10 ára tímabili fyrir hverja 400 til 500 einstaklinga sem mældir væru.<sup>14</sup> Sú rannsókn birtist einnig í *New England Journal of Medicine* árið 2012<sup>14</sup> og staðfesti þar með þá upphaflegu ályktun úr Reykjavíkurrannsókninni að mæling á hsCRP bætti litlu við forspárgildi fyrir hjartaáföll. Gögn úr rannsókn Hjartaverndar voru einnig notuð til að sýna að hsCRP-sameindin sjálf er ekki orsakavaldur í kransæðasjúkdómum eða hjartaáföllum<sup>56</sup> þó sannarlega bendi allt til þess að bólga sé mikilvægur þáttur í tilurð og þróun þessa sjúkdóms.

#### Mannan-bindilektín (MBL)

Sædís Sævarsdóttir og Helgi Valdimarsson sýndu fram á að hátt mannan-bindilektín (MBL) sem örvar áfrumur til að hreinsa hefur verndandi áhrif á kransæðastíflu.<sup>57</sup> Þetta sást hjá þeim sem voru með hátt kólesteról eða höfðu sykursýki þar sem mun færri einstaklingar með hátt MBL höfðu fengið kransæðastíflu.

#### Menntun

Þórður Harðarson og samstarfsfólk kannaði tengsl menntunar og kransæðasjúkdóma í nokkrum birtum greinum.<sup>58,59</sup> Menntun reyndist verndandi gagnvart dauðsföllum af völdum kransæðasjúkdóma og öðrum orsökum. Þessi tengsl reyndust að mestu óháð öðrum áhættuþáttum og hafa ekki verið skýrð til fullnustu ennþá. Áfram er unnið að því að finna skýringar á þessu innan Hjartaverndar.

#### Nánara mat á æðakölkun

Áhættureiknir Hjartaverndar var tekinn í notkun árið 2007 og hefur reynt mjög gagnlegur til mats á áhættu á hjartaáföllum á næstu 10 árum. Rannsóknir á þátttakendum Reykjavíkurrannsóknarinnar hafa hins vegar sýnt að um 80% hjartaáfalla áttu sér stað hjá fólki sem reiknaðist með lága eða miðlungsháa áhættu en einungis lítill hluti hjartaáfalla hjá þeim mikla minnihluta sem reiknast í verulegri áhættu. Þetta er svokallaður Rose preventive

paradox sem var settur fram af Geoffrey Rose árið 1981.<sup>60</sup> Vanda-mál er að fæstir með lága eða miðlungsáhættu hafa áþreifanlega áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma sem krefjast meðhöndlunar og er því brýn þörf að finna leiðir til að bæta áhættugreiningu hjá þeim. Til að svara þessu var Áhættuþáttakönnun Hjartaverndar ýtt úr vör. Þar var tilviljunarkennt úrtak um 9000 einstaklinga á aldrinum 25 til 70 ára notað. Rannsóknin stóð frá 2006 til 2011. Tæplega 7000 komu til rannsóknar, eða um 79%. Auk hefðbundinna áhættuþátta hjarta- og æðasjúkdóma var gerð ómskoðun á hálsslagæðum. Niðurstöður þessarar rannsóknar hafa verið notaðar til þess að útbúa áhættureikni til að reikna líkur á að hafa æðaskellu (*atherosclerotic plaque*) í hálsslagæð. Þessi áhættureiknir er til prófunar í heilsugæslunni og er þess vænst að þar verði unnt að nota hann til að finna einstaklinga sem hafa miðlungs eða lága áhættu samkvæmt hefðbundnum áhættureikni en eru samt með staðfestan æðasjúkdóm samkvæmt ómskoðun af hálsslagæðum án þess að þurfa að rannsaka ítarlega alla einstaklinga.

#### Niðurlag

Hér hafa verið taldir upp nokkrir þættir læknisfræðinnar þar sem rannsóknir Hjartaverndar hafa nýst vel til að skapa meiri þekkingu. Hundruð ritrýndra vísindagreina byggðar á gögnum Hjartaverndar hafa birst í innlendum og alþjóðlegum vísindatímaritum. Mikill hluti þeirra hefur verið skrifaður af innlendum eða erlendum stúdentum sem nýtt hafa efniviðinn til að ljúka meistara- eða doktorsnámi, jafnt við Háskóla Íslands sem erlenda háskóla.

Rannsóknarstöð Hjartaverndar vill að lokum þakka öllum landsmönnum þá hlýju, stuðning og traust sem þeir hafa sýnt með því að taka þátt í rannsóknum stöðvarinnar síðustu 5 áratugi. Án þessa mikilvæga framlags hefðum við ekki jafnmikla þekkingu og við höfum í dag um ýmsa sjúkdóma. Hinir fjölmörgu hæfu vísindamenn, ungir sem aldnir, fá einnig sérstakar þakkir fyrir mikilvægt framlag sitt og ánægjulega samvinnu gegnum árin, sem og frábært starfsfólk Hjartaverndar nú sem endranær. Enginn vafi er á að framlag allra þessara aðila hefur þegar orðið til hagsbóta fyrir íslenskt og erlend samfélög og á eftir að gagnast komandi kynslóðum. Framtíð Rannsóknarstöðvar Hjartaverndar er björt. Grunnurinn hefur verið lagður að mörgum nýjum stórum rannsóknarverkefnum sem fjölmargir góðir vísindamenn starfa við í tengslum við Hjartavernd, jafnt innanlands sem utan. Hafid bestu þakkir fyrir.

#### Þakkir

Rannsóknir Hjartaverndar hafa verið styrktar af íslenska ríkinu, National Institutes on Aging og National Institute of Health í Bandaríkjunum, Rannsóknarsjóði Íslands og Evrópusambandinu.

Sérstakar þakkir fyrir aðstoð við vinnslu þessarar greinar fá Kristín Siggeirsdóttir framkvæmdastjóri þróunar, Bylgja Valtýsdóttir upplýsingafulltrúi og Thor Aspelund tölfræðingur sem öll starfa hjá Hjartavernd.



## Heimildir

1. „Sigurður Samúelsson fyrrverandi yfirlæknir og prófessor“. Læknablaðið 1995; 81; Fylgirit 30: 41-7.
2. Epidemiological study of cardiovascular and some other chronic diseases in Iceland RVK 1969. hjarta.is/uploads/document/rvkrannsokn.pdf – ágúst 2014.
3. Kristinsson VG. Ólafur landlæknir: endurminningar. Vaka Helgafell, Reykjavík 1999.
4. Björnsson OJ, Davidsson D, Ólafsson H, Ólafsson O, Sigfusson N, Thorsteinsson Th. Report XVIII. Health survey in the Reykjavík area—men. Stages I-III, 1967-1968, 1970-1971 and 1974-1975. Participants, invitation, response etc. The Icelandic Heart Association, Iceland, Reykjavík 1979.
5. Björnsson G, Björnsson OJ, Davidsson D, Kristjánsson BTh, Ólafsson O, Sigfusson N, Thorsteinsson Th. Report abc XXIV. Health survey in the Reykjavík area—women. Stages I-III, 1968-1969, 1971-1972 and 1976-1978. Participants, invitation, response etc. The Icelandic Heart Association, Iceland, Reykjavík 1982.
6. Sigfusson N. Hjartavernd fjórtú ára - Yfirlit frá stofnun landssamtakanna Hjartavernd. Tímarit Hjartaverndar 2004; 39: 6-11.
7. Danesh J, Erqou S, Walker M, Thompson SG, Tipping R, Ford C, et al. The Emerging Risk Factors Collaboration: analysis of individual data on lipid, inflammatory and other markers in over 1.1 million participants in 104 prospective studies of cardiovascular diseases. Eur J Epidemiol 2007; 22: 839-69. <http://phcp.cam.ac.uk/ceu/research/erfc/> - ágúst 2014.
8. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. JAMA 2012; 307: 2499-506.
9. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdóttir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. Circulation 2007; 115: 450-8.
10. Sarwar N, Aspelund T, Eiriksdóttir G, Gobin R, Seshasai SRK, Forouhi NG, et al. Markers of dysglycaemia and risk of coronary heart disease in people without diabetes: Reykjavik prospective study and systematic review. PLoS Med 2010; 7: e1000278.
11. Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Emerging Risk Factors Collaboration Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010; 375: 2215-22.
12. Seshasai SRK, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 2011; 364: 829-41.
13. Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, Butterworth AS, Wormser D, Kaptoge S, et al. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. JAMA 2014; 311: 1225-33.
14. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. N Engl J Med 2012; 367: 1310-20.
15. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. Lancet 2010; 375: 132-40.
16. Psaty BM, O'Donnell CJ, Gudnason V, Lunetta KL, Folsom AR, Rotter JJ, et al. Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium: Design of prospective meta-analyses of genome-wide association studies from 5 cohorts. Circ Cardiovasc Genet 2009; 2: 73-80.
17. Thorgeirsson G, Davidsson D, Sigvaldason H, Sigfusson N. Áhættuþættir kransæðasjúkdoma meðal karla og kvenna á Íslandi. Niðurstöður úr hóprannsókn Hjartaverndar 1967-1985. Læknablaðið 1992; 78: 267-76.
18. Aspelund T, Thorgeirsson G, Sigurdsson G, Gudnason V. Estimation of 10-year risk of fatal cardiovascular disease and coronary heart disease in Iceland with results comparable with those of the Systematic Coronary Risk Evaluation project. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14: 761-8.
19. Jonsdóttir L, Sigfusson N, Gudnason V, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. J Cardiovasc Risk 2002; 9: 67-76.
20. Andresdóttir MB, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Gudnason V. Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. Eur Heart J 2002; 23: 1655-63.
21. Sigfusson N, Sigurdsson G, Agnarsson U, Gudmundsdóttir II, Stefansdóttir I, Sigvaldason H, et al. Breytingar á tíðni kransæðasjúkdoma á Íslandi. Læknablaðið 2001; 87: 889-96.
22. Sigfusson N, Sigurdsson G, Agnarsson U, Gudmundsdóttir II, Stefansdóttir I, Sigvaldason H, et al. Declining coronary heart disease mortality in Iceland: Contribution by incidence, recurrence and case fatality rate. Scand Cardiovasc J 2002; 36: 337-41.
23. Sigfusson N, Sigvaldason H, Steingrimsdóttir L, Gudmundsdóttir II, Stefansdóttir I, Thorsteinsson T, et al. Decline in ischaemic heart disease in Iceland and change in risk factor levels. BMJ 1991; 302: 1371-5.
24. Aspelund T, Gudnason V, Magnúsdóttir BT, Andersen K, Sigurdsson G, Thorsson B, et al. Analysing the large decline in coronary heart disease mortality in the Icelandic population aged 25-74 between the years 1981 and 2006. PLoS One 2010; 5: e13957.
25. Thorólfsson RB, Aspelund T, Capewell S, Critchley J, Gudnason V, Andersen K. Population assessment of future trajectories in coronary heart disease mortality. PLoS One 2014; 9: e85800.
26. Sigfusson N, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Gudnason V. Breytingar á reykjngavenjum miðaldra og eldri Íslendinga síðastliðin þrjátíu ár og ástæður þeirra: Niðurstöður úr hóprannsókn Hjartaverndar. Læknablaðið 2003; 89: 489-98.
27. Sigfusson N, Sigurdsson G, Aspelund T, Gudnason V. Skoðleg áhrif reykjngá á heilsufar hafa verið verulega vanmetin: Niðurstöður úr hóprannsókn Hjartaverndar. Læknablaðið 2006; 92: 263-9.
28. Sigurdsson G, Sverrisdóttir A. Reykingar, dauðans alvara. Hjartavernd, Kópavogi 2000.
29. Thorgeirsdóttir H, Valgeirsdóttir H, Gunnarsdóttir I, Gisladóttir E, Gunnarsdóttir BE, Thorsdóttir I, et al. Hvað borða Íslendingar?: Könnun á mataræði Íslendinga 2010-2011. Helstu niðurstöður. Directorate of Health, Food and Veterinary Authority and Unit for Nutrition Research University of Iceland, Iceland, Reykjavík 2011.
30. Sigfusson N (doctoral thesis). Hypertension in middle-aged men. The effect of repeated screening and referral to community physicians on hypertension control. Acta Med Scand Suppl 1986; 710: 1-131.
31. Levy D, Ehret GB, Rice K, Verwoert GC, Launer LJ, DeGhean A, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. Nat Genet 2009; 41: 677-87.
32. American Heart Association. American Heart Association notes years-top research for heart disease and stroke [press release]. December 22, 2009.
33. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DJ, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. Nature 2011; 478: 103-9.
34. Thorsson B, Steingrimsdóttir L, Halldorsdóttir S, Andersen K, Sigurdsson G, Aspelund T, et al. Changes in total cholesterol levels in Western societies are not related to statin, but rather dietary factors: the example of the Icelandic population. Eur Heart J 2013; 34: 1778-82.
35. Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, Pelizzari PM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3.0 million participants. Lancet 2011; 377: 578-86.
36. Thorgeirsdóttir H, Steingrimsdóttir L, Ólafsson O, Gudnason V. Þróun ofþyngdar og offitu meðal 45-64 ára Reykíkinga á árunum 1975-1994. Læknablaðið 2001; 87: 699-704.
37. Bergsveinsson J, Aspelund T, Gudnason V, Benediktsson R. Algengi sykursýki af tegund tvö á Íslandi 1967-2002. Læknablaðið 2007; 93: 397-402.
38. Vilbergsson S, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Hreidarsson AB, Sigfusson N. Prevalence and incidence of NIDDM in Iceland: evidence for stable incidence among males and females 1967-1991--the Reykjavik Study. Diabet Med 1997; 14: 491-8.
39. Thorsson B, Aspelund T, Harris TB, Launer LJ, Gudnason V. Þróun holdafars og sykursýki í 40 ár á Íslandi. Læknablaðið 2009; 95: 259-65.
40. Vilbergsson S, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Sigfusson N. Coronary heart disease mortality amongst non-insulin-dependent diabetic subjects in Iceland: the independent effect of diabetes. The Reykjavik Study 17-year follow up. J Int Med 1998; 244: 309-16.
41. Sarwar N, Aspelund T, Eiriksdóttir G, Gobin R, Seshasai SRK, Forouhi NG, et al. Markers of dysglycaemia and risk of coronary heart disease in people without diabetes: Reykjavik prospective study and systematic review. PLoS Medicine 2010; 7: e1000278.
42. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010; 375: 2215-22.
43. Olafsdóttir E, Aspelund T, Sigurdsson G, Thorsson B, Eiriksdóttir G, Harris TB, et al. Effects of statin medication on mortality risk associated with type 2 diabetes in older persons: the population-based AGES-Reykjavik Study. BMJ Open 2011; 1: e000132.
44. Thrainsdóttir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. Diabetes Care 2005; 28: 612-6.
45. Seshasai SRK, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 2011; 364: 829-41.
46. Sigurdsson E, Sigfusson N, Agnarsson U, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Long-term prognosis of different forms of coronary heart disease: the Reykjavik Study. Int J Epidemiol 1995; 24: 58-68.
47. Sigurdsson E, Thorgeirsson G, Sigvaldason H, Sigfusson N. Unrecognized myocardial infarction: epidemiology, clinical characteristics, and the prognostic role of angina pectoris. The Reykjavik Study. Ann Int Med 1995; 122: 96-102.
48. Jonsdóttir LS, Sigfusson N, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Incidence and prevalence of recognised and unrecognised myocardial infarction in women. The Reykjavik Study. Eur Heart J 1998; 19: 1011-8.
49. Schellert EB, Cao JJ, Sigurdsson S, Aspelund T, Kellman P, Aletras AH, et al. Prevalence and prognosis of unrecognized myocardial infarction determined by cardiac magnetic resonance in older adults. JAMA 2012; 308: 890-6.
50. Sigurdsson G, Baldursdóttir A, Sigvaldason H, Agnarsson U, Thorgeirsson G, Sigfusson N. Predictive value of apolipoproteins in a prospective survey of coronary artery disease in men. Am J Cardiol 1992; 69: 1251-4.
51. Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, Eiriksdóttir G, Sigurdsson G, Woodward M, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: Large-scale prospective data. Arc Int Med 2008; 168: 598-608.
52. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. JAMA 2009; 302: 412-23.
53. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic Associations with Valvular Calcification and Aortic Stenosis. N Engl J Med 368: 503-12.
54. Andresdóttir MB, Sigfusson N, Sigvaldason H, Gudnason V. Erythrocyte sedimentation rate, an independent predictor of coronary heart disease in men and women: The Reykjavik Study. Am J Epidemiol 2003; 158: 844-51.
55. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM, Eda S, Eiriksdóttir G, Rumley A, et al. C-Reactive Protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. N Engl J Med 2004; 350: 1387-97.
56. Wensley F, Gao P, Burgess S, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Shah T, et al. Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. BMJ 2011; 342: d548-d548.
57. Saevarsdóttir S, Oskarsson OO, Aspelund T, Eiriksdóttir G, Vikingsdóttir T, Gudnason V, et al. Mannan binding lectin as an adjunct to risk assessment for myocardial infarction in individuals with enhanced risk. J Exp Med 2005; 201: 117-25.
58. Thorarinnsson ET, Hardarson T, Vilhjalmsón R, Sigvaldason H, Sigfusson N. Leit að þáttum er skýra samband menntunar og dánartíðni. Læknablaðið 2000; 86: 91-101.
59. Hardarson T, Gardarsdóttir M, Gudmundsson KT, Thorgeirsson G, Sigvaldason H, Sigfusson N. The relationship between educational level and mortality. The Reykjavik Study. J Int Med 2001; 249: 495-502.
60. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. BMJ 1981; 282: 1847-51.