

Czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca u kobiet przed menopauzą

Risk factors of coronary artery disease in pre-menopausal women

Background: The occurrence of risk factors of coronary artery disease was compared in three groups of pre-menopausal women: (1) with coronary heart disease, (2) with cardiac syndrome X, (3) healthy women (control group). The comparative analysis included the following variables ascertained during patient interviews and from the family medical history of these patients: body mass index (BMI), physical activity, alcohol use, cigarette smoking, and use of oral contraceptives, diabetes, hypertension, and hyperlipidemia.

Material and methods: The study population included 52 women aged 29 to 50 years, (average 46.5 years) hospitalized in the Cardiology Clinic and Internal Medicine Department of the University Hospital CM UMK during the years 2000-2004 with symptoms of coronary artery disease. The study population was divided into two groups. The first group included 33 women with coronary heart disease aged 29 to 50, average 47.0. In this group there were 23 women with coronary heart disease post-myocardial infarction and 10 women with unstable angina, with severe coronary stenosis by coronary angiography. The second group included 19 women with cardiac syndrome X aged 40 to 50, (average 46.0), with typical angina and a positive result exercise treadmill test, without significant stenosis in coronary angiography.

All patients were pre-menopausal, all had normal menstruation. The control group consisted of 28 healthy women volunteers, aged 29 to 50, of average 43.5 all pre-menopausal.

Results: Body mass index in the study groups was in excess of 25, but did not exceed 30. Physical activity, use of oral contraceptives, family medical history did not significantly differ between groups. The highest use of alcohol was declared amongst the control group (54%). On the other hand, the highest frequency of cigarette smoking was reported by women with coronary heart disease (79%), compared with 63% in the cardiac syndrome X, group and 46% in the control group. Diabetes determined during initial interviews was relatively high in the study groups, reaching approximately 20%. Hypertension was twice as often in the group with cardiac syndrome X as compared to those with coronary artery disease. Hyperlipidemia determined during initial interviews exceeded 50% in both study groups.

Conclusions: In this study a significant correlation was found between alcohol use, cigarette smoking, hypertension, hyperlipidemia determined during interviews and the occurrence of coronary artery disease.

Key words: coronary artery disease, women, pre-menopausal

WSTĘP

Jednym z poważnych problemów dotyczących choroby niedokrwiennej serca (CAD, *coronary artery disease*) u kobiet jest przekonanie, że występuje ona głównie u mężczyzn, a jej przebieg u kobiet jest łagodniejszy. Tymczasem kobiety zapadają na CAD częściej, chociaż później niż mężczyźni, a rokowanie w przypadku wystąpienia choroby jest gorsze niż u mężczyzn. Wskaźniki zgonów z powodu CAD u kobiet przed menopauzą są istotnie mniejsze niż u mężczyzn w tym samym wieku. Wraz ze starzeniem się i wchodzeniem w okres menopauzalny oraz pomenopauzalny ta korzystna dla kobiet różnica zgonów między płciami staje się coraz mniejsza. Tak dobrą sytuację dotyczącą małego ryzyka wieńcowego młode kobiety zawdzięczają ochronnej roli estrogenów. Hormony te utrzymują korzystny profil lipidowo-lipoproteinowy, co wyraża się wpływem na metabolizm lipidowy, węglowodanowy, na układ krzepnięcia i fibrynolizy, a także na ścianę naczyń. Dlatego też choroba wieńcowa u młodych kobiet występuje rzadko.

Celem niniejszej pracy była ocena porównawcza czynników ryzyka CAD w 3 grupach kobiet przed menopauzą — u pacjentek z chorobą wieńcową, u osób z kardiologicznym zespołem X oraz u zdrowych kobiet (grupa kontrolna). Ocena porównawcza obejmowała następujące zmienne: wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), aktywność fizyczną, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię w wywiadzie oraz obciążający wywiad rodzinny.

MATERIAŁ I METODY

Badaną populację stanowiły 52 kobiety w wieku 29–50 lat (śr. wieku 46,5 roku; 41,0; 49,0) hospitalizowane w Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego *Collegium Medicum* UMK w latach 2000–2004 z powodu objawów choroby niedokrwiennej serca. Populację podzielono na 2 grupy. Grupę pierwszą (grupa 1) stanowiły 33 kobiety z chorobą wieńcową w wieku 29–50 lat (śr. wieku 47,0 lat; 44,0; 47,0). W tej grupie znajdowały się 23 pacjentki z chorobą wieńcową w postaci przebytego zawału serca oraz 10 osób z niestabilną chorobą wieńcową, ze stwierdzonymi w koronarografii istotnymi zwężeniami w tętnicach wieńcowych. Drugą grupę (grupa 2) stanowiło 19 kobiet z kardiologicznym zespołem X w wieku 40–50 lat (śr. wieku 46,0 lat; 41,0; 49,0), z typowymi dolegliwościami dławicowymi i dodatnim wynikiem próby wysiłkowej na bieżni, bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych. Wszystkie pacjentki znajdowały się w okresie przed menopauzą i regularnie miesiączkowały. Pacjentki włączono do badania po uzyskaniu pisemnej zgody. Grupę kontrolną (grupa 3) stanowiło 28 zdrowych kobiet w wieku 29–50 lat (śr. wieku 43,5 roku; 41,0; 47,5), będących w okresie przedmenopauzalnym, które po uzyskaniu pisemnej zgody i wypełnieniu ankiety zakwalifikowano do badania.

Analizę kliniczną czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca przeprowadzono w 3 grupach kobiet: 1 — z chorobą wieńcową, 2 — z kardiologicznym zespołem X i 3 — kontrolnej (zdrowe osoby).

Przedmiotem analizy była historia choroby pacjentek, opis zabiegu koronarografii i angioplastyki oraz ankieta. Analiza historii choroby dostarczała danych demograficznych (wiek) i klinicznych (czynniki ryzyka i chorób współistniejących) oraz informacji dotyczących koronarografii i angioplastyk w badanej populacji. Dodatkowo pacjentki wypełniały szczegółową ankietę, która pozwalała dokładnie ocenić czynniki ryzyka CAD i schorzeń współistniejących.

Przedmiotem analizy była historia choroby pacjentek, opis zabiegu koronarografii i angioplastyki oraz ankieta. Analiza historii choroby dostarczała danych demograficznych (wiek) i klinicznych (czynniki ryzyka i chorób współistniejących) oraz informacji dotyczących koronarografii i angioplastyk w badanej populacji. Dodatkowo pacjentki wypełniały szczegółową ankietę, która pozwalała dokładnie ocenić czynniki ryzyka CAD i schorzeń współistniejących.

- W niniejszej pracy zastosowano poniższe definicje:
- **wskaźnik masy ciała (BMI)** — iloraz masy ciała (wyrażonej w kilogramach) i wzrostu (mierzonego w metrach do kwadratu [kg/m^2]); w klasyfikacji stanu odżywienia na podstawie wartości BMI wyróżnia się:
 - prawidłową masę ciała: BMI < 18,5;
 - nadwagę: BMI = 25–30 kg/m^2 ;
 - otyłość: BMI > 30 kg/m^2 ;
 - **aktywność fizyczna** — stosowanie wysiłku fizycznego co najmniej 3–4 razy w tygodniu po 30–40 min lub więcej, w formie ćwiczeń, pływania, jazdy na rowerze lub intensywnego spaceru trwającego nie mniej niż godzinę co najmniej raz w tygodniu.
 - **spożycie alkoholu** — konsumpcja 1–2 jednostek alkoholu lub więcej co najmniej 2 razy w tygodniu (1 jednostka = 250 ml piwa, 150 ml wina lub 30 ml wódki);
 - **stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych** — stosowanie środków antykoncepcyjnych w przeszłości lub obecnie;
 - **palenie tytoniu** — w przeszłości lub obecnie;
 - **cukrzyca w wywiadzie** — choroba rozpoznana wcześniej lub obecnie podwyższone wartości glikemii 2-krotnie powyżej 120 mg% na czczo;
 - **nadciśnienie tętnicze w wywiadzie** — nadciśnienie rozpoznane wcześniej lub wartości ciśnienia tętniczego w trakcie wizyty (średnia co najmniej z 2 pomiarów) wynoszące co najmniej 140 mm Hg w przypadku ciśnienia skurczowego lub nie mniej niż 90 mm Hg w przypadku ciśnienia rozkurczowego.
 - **hiperlipidemia w wywiadzie** — udokumentowane zaburzenia gospodarki lipidowej;
 - **obciążający wywiad rodzinny** — występujące u krewnych I stopnia objawy CAD (zawał serca, nagły zgon, choroba wieńcowa) u kobiet przed 65. rż., a u mężczyzn — przed 55. rż.

Tabela 1. Porównanie czynników klinicznych w badanych grupach kobiet

Badana cecha	Pacjentki z chorobą wieńcową (n = 33)	Chore z kardiologicznym zespołem X (n = 19)	Kobiety zdrowe grupa kontrolna (n = 28)	Porównanie wszystkich grup (p)
Wiek (lata)	47,0 (44,0; 47,0)	46,0 (41,0; 49,0)	43,5 (41,0; 47,5)	NS
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	26,0 (23,2; 27,3)	28,1 (23,1; 31,2)	23,9 (21,9; 28,7)	NS
Aktywność fizyczna	30 (91%)	16 (84%)	24 (86%)	NM
Spożycie alkoholu	4 (12%)	6 (32%)	15 (54%)	< 0,003
Stosowanie doustnej antykoncepcji	9 (27%)	5 (26%)	11 (39%)	NS
Palenie tytoniu	26 (79%)	12 (63%)	13 (46%)	< 0,04
Cukrzyca w wywiadzie	6 (18%)	4 (21%)	0 (0%)	NM
Nadciśnienie tętnicze w wywiadzie	12 (26%)	11 (58%)	0 (0%)	< 0,0001
Hiperlipidemia w wywiadzie	19 (58%)	10 (53%)	0 (0%)	< 0,0001
Obciążający wywiad rodzinny	20 (61%)	9 (47%)	13 (46%)	NS

NS (*not significant*) — nieznamienne; NM — analiza niemożliwa do wykonania ze względu na brak spełnienia założeń testów

Analiza statystyczna

Obliczenia wykonano za pomocą pakietu oprogramowania statystycznego Statistica 7.1 w wersji polskiej (StatSoft, Tulsa, Stany Zjednoczone). Stosując test Shapiro-Wilka, wykazano, że rozkład badanych zmiennych ilościowych nie spełniał kryteriów rozkładu normalnego, więc przedstawiono je jako mediany i przedziały kwartylowe. Do porównań między medianami więcej niż dwu zmiennych ilościowych niezależnych stosowano test Kruskala-Wallisa. Wartości p mniejsze od 0,05 traktowano jako istotne statystycznie, wartości p wynoszące 0,05–0,10 (wyrażające trend ku istotności statystycznej) podawano jako dokładne wartości, natomiast wartości p większe od 0,10 uważano za nieznamienne i zastępowano skrótem NS (*not significant*). Skrótem NM oznaczono analizy niemożliwe do wykonania ze względu na fakt, że założenia testów nie zostały spełnione.

WYNIKI

W grupach 1 i 2 BMI był wyższy niż w grupie kontrolnej, chociaż różnica nie była znamienna. Aktywność fizyczna nie była czynnikiem różnicującym grupy badane od grupy kontrolnej. Spożycie alkoholu deklarowało więcej kobiet z grupy kontrolnej (54%; $p < 0,003$) niż z grup 1 i 2 (odpowiednio: 12% i 32%). Różnica dotycząca spożycia alkoholu w grupie kobiet z chorobą wieńcową i u pacjentek z kardiologicznym zespołem X także była znamienna (12%; $p < 0,002$). Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych nie różnicowało porównywanych grup. Kobiety z chorobą wieńcową częściej paliły tytoń (79%; $p < 0,04$) w porównaniu z pacjentkami z kardiologicznym zespołem

X (63%) i osobami zdrowymi (46%). Częstość występowania cukrzycy w wywiadzie w grupach 1 i 2 była stosunkowo wysoka (ok. 20%). Natomiast w grupie kontrolnej nie stwierdzono cukrzycy u żadnej pacjentki. Nadciśnienie tętnicze występowało 2-krotnie częściej u kobiet z kardiologicznym zespołem X w porównaniu z pacjentkami z chorobą wieńcową; wynosiło odpowiednio: 58% i 26% ($p < 0,0001$). W grupie kontrolnej nie stwierdzono nadciśnienia. Hiperlipidemia w wywiadzie występowała u powyżej 50% pacjentek w obu grupach ($p < 0,0001$). U kobiet z grupy kontrolnej nie stwierdzono hiperlipidemii. W badanych grupach nie obserwowano różnic pod względem obciążającego wywiadu rodzinnego (tab. 1).

DYSKUSJA

Czynniki ryzyka choroby wieńcowej u kobiet i mężczyzn są podobne. Według wyników badania *Framingham* poszczególne czynniki różnią się jedynie siłą oddziaływania na częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowego u obu płci. Wskaźnik masy ciała w badanej populacji kobiet wynosił powyżej 25 kg/m², ale nie przekraczał 30 kg/m². Pacjentki z chorobą wieńcową i kardiologicznym zespołem X miały nadwagę (w porównaniu z grupą kontrolną z prawidłowym BMI), która stanowi niezależny czynnik ryzyka CAD. Częstość występowania nadwagi i otyłości łącznie (BMI \geq 25 kg/m²) wzrasta u kobiet wraz z wiekiem (od 25% do 89%) bardziej niż u mężczyzn (od 36% do 73%) [1]. Wynika to z faktu, że starsze kobiety częściej są otyłe, a w konsekwencji bardziej narażone na występowanie CAD. W badanej grupie nie zaobserwowano zależności między ak-

tywnością fizyczną a obecnością CA, co może wynikać ze zbyt małej populacji kobiet włączonych do badania. W wielu publikacjach podkreśla się, że mała aktywność fizyczna jest czynnikiem ryzyka CA, a wykonywanie ćwiczeń fizycznych koreluje ze zmniejszeniem częstości występowania choroby wieńcowej. Mechanizmy, dzięki którym aktywność fizyczna pozytywnie wpływa na zmniejszenie ryzyka CAD, nie są całkowicie wyjaśnione. W badaniach klinicznych obserwuje się wpływ ćwiczeń fizycznych na profil lipidowy [2], wzrost wrażliwości tkanek na insulinę [3], na poprawę czynności śródbłonna [4] i obniżenie ciśnienia tętniczego [5]. Kolejnym czynnikiem analizowanym w niniejszej pracy było spożycie alkoholu. Największe (54%) deklarowały zdrowe kobiety, nieco mniejsze (32%) pacjentki z kardiologicznym zespołem X, a najniższe (12%) osoby z chorobą wieńcową. Umiarkowane spożycie alkoholu wpływa na poprawę czynności śródbłonna [6], funkcji płytek krwi [7] oraz hamująco wpływa na syntezę endoteliny-1 [8]. Być może te mechanizmy miały korzystne, ochronne działanie w grupie kontrolnej, którego zabrakło u kobiet z chorobą wieńcową. Nie wykazano istotnych różnic w przyjmowaniu doustnych środków antykoncepcyjnych w badanej populacji. Antykoncepcję stosowało najwięcej kobiet z grupy kontrolnej (39%). Wpływ przyjmowania doustnych środków antykoncepcyjnych na występowanie CAD wiąże się ze współistnieniem dodatkowego czynnika ryzyka, czyli palenia tytoniu lub nadciśnienia tętniczego [9]. U osób palących 15 papierosów dziennie 3,5-krotnie zwiększa się ryzyko CAD [10]. Palenie tytoniu stanowi istotny czynnik ryzyka CAD wśród młodych kobiet: 79% pacjentek z chorobą wieńcową, 63% z kardiologicznym zespołem X oraz 46% osób z grupy kontrolnej paliło tytoń. Udokumentowano, że palenie tytoniu poprzez różne mechanizmy wpływa na zwiększenie ryzyka CAD — zwiększa krzepliwość krwi, agregacji płytek, napięcie ściany naczynia, powoduje uszkodzenie czynności śródbłonna, wzrost ciśnienia tętniczego i zmiany w profilu lipidowym krwi [11]. W badanej populacji cukrzyca w wywiadzie występowała u około 20% kobiet z chorobą wieńcową i kardiologicznym zespołem X. Stanowi ona najistotniejszy czynnik ryzyka CAD u kobiet. W tym zakresie stwierdza się wyraźne dysproporcje między kobietami a mężczyznami. Wśród kobiet chorych na cukrzycę typu 2 zanotowano aż 8-krotny wzrost zachorowania na CAD, natomiast u mężczyzn — 3-krotny [12]. Nadciśnienie tętnicze występowało 2-krotnie częściej u kobiet z kardiologicznym zespołem X (58%) niż w grupie z chorobą wieńcową (26%). U pacjentek z nadciśnieniem tętniczym ryzyko CAD wzrasta 3,5-krotnie w porównaniu z kobietami z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego [13]. Hiperlipidemia w wywiadzie w grupach 1 i 2 występowała u ponad 50% badanych ($p < 0,0001$). Stanowi

ona niezależny czynnik ryzyka CAD. Przed menopauzą stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL u kobiet jest niższe niż u mężczyzn [14]. W metaanalizie przeprowadzonej przez *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) obejmującej 86 000 kobiet poniżej 65. rż. wykazano, że stężenie cholesterolu całkowitego powyżej 240 mg% powoduje 2,4-krotny wzrost ryzyka CAD [15]. Również w badaniu *Framingham* stwierdzono, że u kobiet w porównaniu z mężczyznami stężenie triglicerydów powyżej 200 mg% zwiększa ryzyko CAD, a jeśli stężenie to jest większe od 350 mg% — ryzyko wzrasta 2-krotnie [16].

W niniejszym badaniu obciążający wywiad rodzinny, mimo pewnej tendencji, nie okazał się czynnikiem istotnie różnicującym grupę z chorobą wieńcową. W piśmiennictwie stanowi on natomiast uznany czynnik ryzyka CAD. W badaniu *Women's Health Study* (WHS) obejmującym 40 000 kobiet stwierdzono, że jeżeli zawał serca występował u matki, powodował 1,46-krotny wzrost ryzyka choroby wieńcowej u potomstwa, jeżeli u ojca — 1,15-krotny wzrost, a jeśli u obojga rodziców — ryzyko zwiększało się 2,05-krotnie [17].

WNIOSKI

W niniejszym badaniu wykazano istotny związek między spożyciem alkoholu, paleniem tytoniu, nadciśnieniem tętniczym i hiperlipidemią w wywiadzie a występowaniem choroby niedokrwiennej serca.

Wstęp: W niniejszej pracy porównano występowanie czynników ryzyka choroby wieńcowej w 3 grupach kobiet przed menopauzą: 1) z chorobą wieńcową; 2) z kardiologicznym zespołem X; 3) zdrowych pacjentek (grupa kontrolna). Porównanie dotyczyło następujących zmiennych pochodzących z wywiadu oraz wywiadu rodzinnego: wskaźnik masy ciała (BMI), aktywność fizyczna, spożycie alkoholu, palenie tytoniu, stosowanie antykoncepcji doustnej, cukrzyca, nadciśnienie, hiperlipidemia.

Materiał i metody: Do badania włączono 52 kobiety w wieku 29–50 lat (śr. 46,5 roku), hospitalizowanych w Klinice Kardiologii i Chorób Wewnętrznych CM UMK w latach 2000–2004 z objawami choroby wieńcowej. Badaną grupę podzielono na 2 podgrupy: pierwsza obejmowała 33 kobiety z chorobą wieńcową, po zawał serca lub z istotnym zwężeniem stwierdzonym w koronarografii; druga obejmowała 19 kobiet z kardiologicznym zespołem X z typowymi objawami dławicowymi i dodatnim testem wysiłkowym, ale bez istotnych zmian w naczyniach wieńcowych. Wszystkie kobiety regularnie miesiączkowały. Grupa kontrolna obejmowała 28 zdrowych kobiet przed menopauzą, ochotniczek w wieku 29–50 lat (śr. 43,5 roku).

Wyniki: Wskaźnik masy ciała w badanych grupach mieścił się w zakresie 25–30 kg/m². Aktywność fizyczna, stosowanie antykoncepcji doustnej i wywiad rodzinny nie różniły się istotnie w badanych grupach. Największe spożycie alkoholu dotyczyło grupy kontrolnej (54%). Najwięcej kobiet palących tytoń było w grupie z chorobą wieńcową (79%) w porównaniu z 63% w grupie z zespołem X i 46% w grupie kontrolnej. Cukrzyca według danych z wstępnego wywiadu dotyczyła blisko 20% kobiet w badanych grupach. Nadciśnienie występowało 2-krotnie częściej w grupie z zespołem X niż w grupie z chorobą wieńcową. W obu grupach częstość hiperlipidemii sięgała 50%. **Wnioski:** W badanej grupie stwierdzono istotną zależność między spożyciem alkoholu, paleniem tytoniu, nadciśnieniem i hiperlipidemią a chorobą wieńcową.

Słowa kluczowe: *choroba wieńcowa, kobiety, okres przedmenopauzalny*

PIŚMIENNICTWO

- Rysik W., Piotrkowski W. Nadwaga i otyłość. Zaburzenia metaboliczne w losowych próbkach populacji polskiej w wieku 20–74 lat. Program Pol-MONICA-BIS. Med. Metabol. 2002; 2: 16–24.
- Williams P.T. High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. N. Engl. J. Med. 1996; 334: 1298–1130.
- Mayer-Davis E.J., D'Agostino R. Jr., Karter A.J. i wsp. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: Insulin Resistance Atherosclerosis Study. JAMA 1998; 279: 669–674.
- Hambrecht R., Wolf A., Gielen S. i wsp. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. N. Engl. J. Med. 2000; 342: 454–460.
- Sesso H.D., Paffenbarger R.S., Ha T. i wsp. Physical activity and cardiovascular risk in middle-aged and older women. Am. J. Epidemiol. 1999; 150: 408–416.
- Whelan A.P., Sutherland W.H., McCornick M.P. Effects of white and red wine on endothelial function in subjects with coronary artery disease. Intern. Med. J. 2004; 34: 221–328.
- Kikura M., Levy J.H., Safon R.A. i wsp. The influence of red wine or white wine intake on platelet function and viscoelastic property of blood in volunteers. Platelets 2004; 15: 37–41.
- Corder R., Douthwaite J.A., Lees D.M. i wsp. Endothelin-1 synthesis reduced by red wine. Nature 2001; 414: 863–864.
- Petitti D.B., Sidney S., Quesenberry C.P. Oral contraceptive use and myocardial infarction. Contraception 1998; 57: 143–155.
- Stampfer M.J., Hu F.B., Manson J.E. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 16–22.
- Price J.F., Mowbray P.I., Lee A.J. i wsp. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease. Edinburgh Artery Study. Eur. Heart J. 1999; 20: 344–345.
- Laakso M., Ronnema T., Lehto S. i wsp. Does NIDDM increase the risk for coronary heart disease similarly in both low- and high-risk populations? Diabetologia 1995; 38: 487–493.
- Corrao J.M., Becker R.C., Ockence I.S. i wsp. Coronary heart disease risk factors in women. Cardiology 1990; 77: 8–12.
- Stangl V., Baumann G. Coronary atherogenetic risk factors in women. Eur. Heart J. 2002; 23: 1738–1752.
- Garber A.M., Browner W.S., Hulley S.B. Cholesterol screening in asymptomatic adults, revised. Ann. Intern. Med. 1996; 124: 518–531.
- Castelli W.P. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. Am. J. Cardiol. 1992; 70: 3-H–9-H.
- Sesso H.D., Lee I.M. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. Circulation 2001; 104: 393–398.