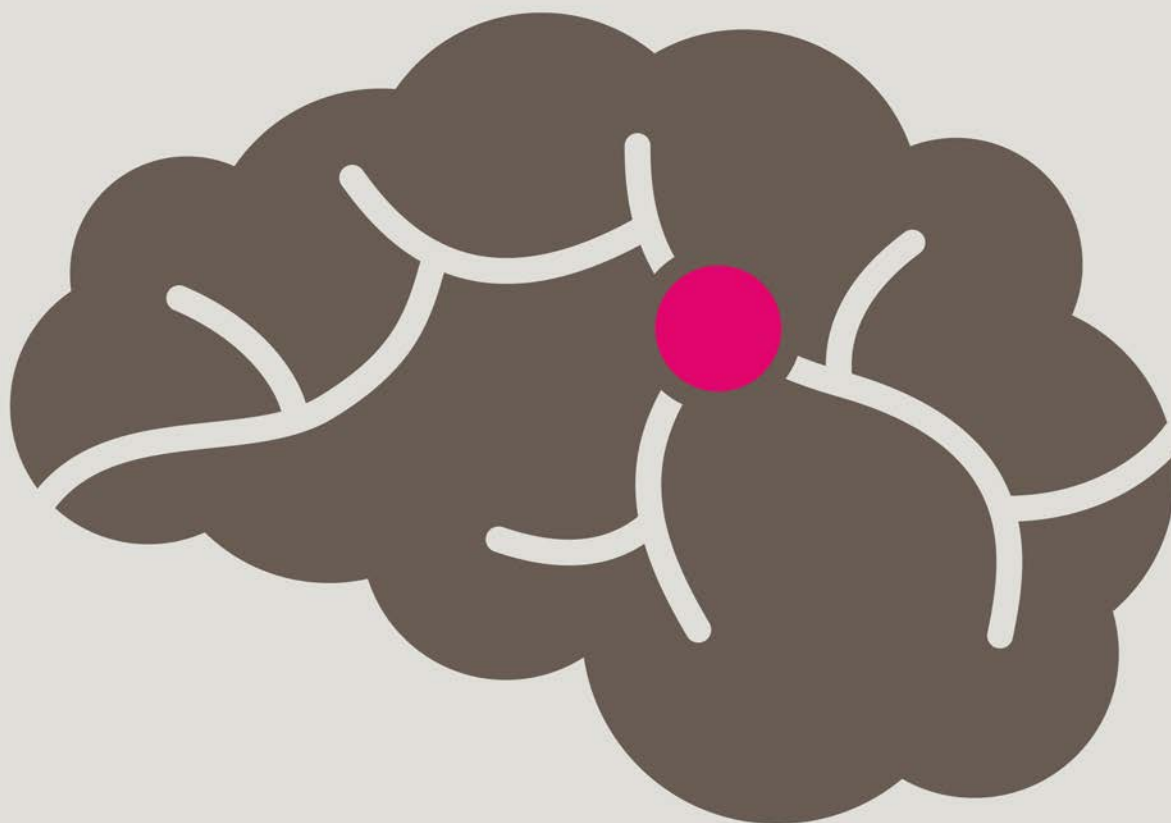


# Orsaker till stroke




Citera gärna Centrum för epidemiologi och samhällsmedicins rapporter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd för att använda dem.


Referera till rapporten enligt: Ahrén J, Andersson E, Lager A. Orsaker till stroke. Stockholm: Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin, Stockholms läns landsting; 2016. Rapport 2016:6.

 **Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin**


Box 1497, 171 29 Solna




ces@sll.se



Rapport 2016:6



ISBN 978-91-87691-38-6



Författare: Ahrén J, Andersson E, Lager A



Layout: Viktoria Jonze

Stockholm april 2016

Rapporten kan laddas ner från Folkhälsoguiden,

[www.folkhalsoguiden.se](http://www.folkhalsoguiden.se)

# Förord

Kunskap om folksjukdomarnas orsaker är en av hörnstenarna i ett strategiskt folkhälsoarbete. CES rapporter om folksjukdomarnas orsaker baseras på andra redan genomförda systematiska sammanställningar. De ger därigenom en bred och aktuell bild av kunskapsläget.

Tillsammans med kunskap om sjukdomarnas utbredning, "orsakernas orsaker", interventioner och implementering kan sammanställningarna bidra till förståelsen av hur vi på bästa sätt ska verka för att förebygga sjukdom, förlänga liv och främja hälsa. Dessutom kan texterna fungera som motvikt mot påståenden som saknar vetenskaplig grund och bidra till att kunskapsluckor på sikt täpps till.

Målgruppen är praktiker, forskare och beslutsfattare på folkhälsoområdet.

*Henna Hasson*

Tf verksamhetschef

Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin, Stockholms läns landsting, SLSO

# Innehåll

Förord .....	3
Sammanfattning.....	5
Introduktion .....	6
Bidrag till sjukdomsburden .....	6
Mål och metod .....	6
Resultat .....	7
Orsaker till stroke med särskild betydelse för förebyggande arbete .....	7
Detaljerad genomgång.....	7
Högt blodtryck .....	7
Kolesterol.....	7
NSAID-läkemedel .....	8
Hormonterapi .....	8
P-piller .....	8
Vitaminstillskott .....	8
Selektiva serotoninåterupptagshämmare, SSRI .....	8
Sjukdomar som har tydliga samband med stroke .....	9
Svaga eller mycket svaga samband för övriga sjukdomar och biomarkörer .	9
Exponeringar som enbart studerats i observationsstudier med svaga samband men där exponeringarna är vanliga.....	9
Faktorer som studerats i observationsstudier med mycket svaga samband samt ovanliga exponeringar med svaga samband med stroke.....	10
Tack.....	10
Referenser.....	11

# Sammanfattning

Det finns mycket gott vetenskapligt stöd för att högt blodtryck ökar risken för stroke. För övrigt är kunskapsläget mer oklart. Flera orsaker är studerade i experiment, utan att dessa ger en entydig bild. För de flesta faktorer saknas experiment helt. När experiment saknas kan samband från observationsstudier ibland ge vägledning. Men för nästan alla faktorer som föreslagits orsaka stroke hos för övrigt friska personer är sambanden svaga (riskestimat  $<2$  gånger i jämförelser mellan de mest extrema grupperna) eller mycket svaga (riskestimat  $<1,3$  gånger). Kombinationen av icke-experimentell design och svaga eller mycket svaga statistiska samband innebär att det finns en risk att det som rapporteras senare kommer att visa sig vara skensamband. I vissa fall är dock exponeringarna så vanliga att även svaga samband kan – om de är verkliga orsakssamband – ha betydelse för folkhälsan. Detta gäller för socioekonomiska faktorer, övervikt, saltkonsumtion och rökning.

# Introduktion

Stroke är ett samlingsnamn för symtom som uppstår till följd av syrebrist vid en blodpropp (hjärninfarkt, ischemisk stroke) eller en blödning i någon del av hjärnan (hemorragisk stroke). Vid en hjärnblödning beror symtomen även på att blodansamlingar stör aktiviteten i de närliggande nervbanorna. Vid en så kallad TIA, transitorisk ischemisk attack, går störningen i hjärnans blodcirkulation över utan att bestående skador uppkommer. Symtomen omfattar domningar eller förlamningar, förvirring och svårighet att uttrycka sig eller förstå, synstörningar, yrsel och försämrad balans samt kraftig huvudvärk, se 1177 ([www.1177.se/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Stroke--slaganfall](http://www.1177.se/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Stroke--slaganfall)).

De flesta strokefall i höginkomstländer, runt 80 procent, beror på blodproppar. Omkring tio procent beror på blödning innanför hjärnhinnorna. Knappt fem procent beror på blödningar i det så kallade subaraknoidala rummet, som ligger mellan den hårda och den mjuka hjärnhinnan och resterande fem procent är svåra att klassificera (1).

## Bidrag till sjukdomsördan

Stroke ligger bakom 4,1 procent av den samlade sjukdomsördan (DALYs) i Sverige år 2013 och 4,6 procent i världen enligt det globala sjukdomsördeprojektet (<https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>) främst genom att orsaka förtida dödlighet (YLLs).

Det åldersstandardiserade insjuknandet i stroke har minskat med 35 procent i både Stockholms län och riket sedan 1987 ([www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/stroke](http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/stroke)). Nedgången har framför allt skett under 2000-talet (2). Inte sedan 1960-talet har minskningarna varit så stora (3). Det minskade insjuknandet gäller även utan åldersstandardisering, det vill säga trots att befolkningen i genomsnitt blir äldre och äldre. Globalt är kunskapsläget mer oklart, men de studier som medger direkta jämförelser över tid pekar på minskat eller stabilt insjuknande (1).

## Mål och metod

Målet med CES litteraturgenomgångar om folksjukdomar är att bistå med ett kunskapsunderlag om de viktigaste orsakerna till sjukligheten. Målgruppen är praktiker, forskare och beslutsfattare på folkhälsoområdet.

Rapporten baseras på en systematisk sammanställning av redan publicerade systematiska sammanställningar. Mål och metod har beskrivits i detalj i ett separat protokoll (4) och redovisas därför endast kortfattat nedan tillsammans med de detaljer som gäller för just stroke.

Sökningarna begränsades till PubMed och inriktades mot systematiska sammanställningar och metaanalyser som har ett betydande fokus på stroke genom att kräva att sjukdomen fanns i titeln (stroke [ti]) samt ingick i PubMeds eget så kallade "subset" för systematiska sammanställningar (systematic [sb]). Sökningen (genomförd 2014-09-08) resulterade efter dubblettkontroll i 1 776 referenser publicerade från 1 januari 2009, vars titel och abstract granskades. Totalt 1 397 studier som uppenbart inte behandlade orsaker till stroke exkluderades. Ett slumpmässigt urval av 200 referenser

granskades av två författare (JA och EA) i detta steg. De återstående 379 studierna granskades i fulltext av två till tre författare (JA och EA eller JA, EA och AL). Totalt 102 studier uppfyllde inklusionskriterierna och ingår i sammanställningen nedan, tillsammans med 8 referenser identifierade på andra sätt.

Som utgångspunkt redovisas först orsaker till stroke som är studerade i experiment, följt av faktorer studerade i observationsstudier med mycket tydliga (statistiska riskestimat  $>4$  i jämförelse mellan de två mest extrema grupperna i studien) och tydliga samband (statistiska riskestimat  $>2$ ). Därefter följer faktorer som bara har ett visst/svagt samband med utfallet (samband mellan 1,3 och 2), men där exponeringarna är vanliga. Sist redovisas kortfattat faktorer där sambanden med utfallet är mycket svaga (samband  $<1,3$ ) och/eller där sambanden är svaga och exponeringarna ovanliga. Vissa avsteg från denna ordning har gjorts för att underlätta läsbarheten.

## Resultat

### Orsaker till stroke med särskild betydelse för förebyggande arbete

Det finns mycket gott vetenskapligt stöd för att högt blodtryck ökar risken för stroke. För övrigt är kunskapsläget mer oklart. Flera orsaker är studerade i experiment, utan att dessa ger en entydig bild. För de flesta faktorer saknas experiment helt. När experiment saknas kan samband från observationsstudier ibland ge vägledning. Men för nästan alla faktorer som föreslagits orsaka stroke hos för övrigt friska personer är sambanden svaga (RR, OR, HR  $<2$  gånger i jämförelser mellan de mest extrema grupperna) eller mycket svaga (RR, OR, HR  $<1,3$  gånger). Kombinationen av icke-experimentell design och svaga eller mycket svaga statistiska samband innebär att det finns en risk att det som rapporteras senare kommer att visa sig vara skensamband. I vissa fall är dock exponeringarna så vanliga att även svaga samband kan – om de är verkliga orsakssamband – ha betydelse för folkhälsan. Detta gäller för socioekonomiska faktorer, övervikt, saltkonsumtion och rökning.

### Detaljerad genomgång

#### Högt blodtryck

Högt blodtryck ökar risken för stroke, det finns det mycket gott vetenskapligt stöd för. I 27 randomiserade kontrollerade studier av personer utan tidigare hjärtkärlsjukdom minskade risken för stroke efter blodtryckssänkande läkemedel med i genomsnitt en tredjedel. Effekten är lika stor som (eller högre än) den effekt som man förväntar sig utifrån observationsstudier av sambandet mellan högt blodtryck och stroke (5).

#### Kolesterol

Den vetenskapliga litteraturen om sambandet mellan kolesterol och stroke ger en mer splittrad bild. I en översikt identifierades sju randomiserade kontrollerade studier av så kallade statiner som administrerades i primärpreventivt syfte. Endast en av dessa sju rapporterade en signifikant skyddande effekt. Den genomsnittliga effekten när de sju studierna lades ihop var dock också signifikant, motsvarande en minskning av risken med en femtedel (6).

De övriga experimenten på området gäller studier där alla deltagare antingen redan är sjuka eller av andra anledningar anses löpa särskilt hög risk för stroke. Även här varierar de rapporterade effekterna från ej signifikanta (7, 8) till riskminskningar med omkring en femtedel (9–11).

I observationsstudier demonstreras ett visst samband mellan högt total kolesterol och en ökad risk för stroke totalt (12) men en viss minskad risk för hemorragisk stroke (13). Högt HDL-kolesterol ("det goda kolesterolet") är förknippat med tydligt minskad risk för stroke totalt (12) medan samband med hemorragisk stroke saknas (13). Högt LDL-kolesterol ("onda kolesterolet") är förknippat med minskad risk för hemorragisk stroke (13).

### **NSAID-läkemedel**

I sex experiment där acetylsalicylsyra administrerats i primärpreventivt syfte fanns ingen signifikant effekt på stroke totalt, troligen för att risken för ischemisk stroke minskade medan risken för hemorragisk stroke ökade (14). I en sammanställning av sexton sekundärpreventiva studier minskade den totala risken för stroke med omkring en femtedel. I en sammanställning av observationsstudier av andra NSAID-läkemedel, fann man en viss ökad risk förknippad med rofecoxib (nu indraget) samt en mycket svag överrisk förknippad med användning av diklofenak. Man fann inga samband med naproxen eller ibuprofen (15).

### **Hormonterapi**

Det finns mycket gott vetenskapligt stöd för att hormonersättningspreparat, som används för behandling av klimakteriebesvär, ger en viss ökad risk för stroke (16–18).

### **P-piller**

Ett tydligt samband har rapporterats mellan användning av p-piller och ökad risk för ischemisk stroke i observationsstudier (19, 20) men sambandet har ifrågasatts eftersom det inte går att reproducera i sammanställningar av studier med prospektiv design och eftersom den ursprungliga fall-kontrolllitteraturen uppvisar klara tecken på publiceringsbias (21).

### **Vitaminskott**

I en sammanställning av åtta randomiserade kontrollerade studier som studerade effekten av folsyratillskott minskade risken för stroke med omkring en femtedel. Studierna var dock heterogena och det fanns tendenser till publiceringsbias. Endast i ett enskilt av de totalt femton experiment som identifierades i översikten var den skyddande effekten signifikant (22). I ytterligare en sammanställning fanns inget övergripande samband (23). I en tredje studie sammanställdes experiment där effekten av B-vitaminskott i allmänhet studerades. Här fann man inte heller någon signifikant övergripande effekt (24).

I en sammanställning av experiment som studerat effekten av E-vitaminskott minskade risken för ischemisk stroke med en tiondel medan risken för hemorragisk stroke ökade med en femtedel (25).

Nivåer av D-vitamin i blodet har i två sammanställningar av observationsstudier visat på ett visst negativt samband med stroke (26, 27).

### **Selektiva serotoninåterupptagshämmare, SSRI**

Ett svagt samband mellan användning av antidepressiva så kallade SSRI-preparat och risk för stroke i observationsstudier har rapporterats (28).



## **Sjukdomar som har tydliga samband med stroke**

### Ateroskleros

Ateroskleros (åderförkalkning) innebär att det finns inlagringar i de kärl som leder blodet från hjärtat ut i kroppen, vilket kan ge upphov till blodproppar. Mycket tydliga samband har påvisats mellan risken för stroke och olika tecken på, eller egenskaper hos, sådana inlagringar (29–31). Asymtomatisk karotisstenos är en förträngning i halspulsådern vilken ofta orsakas av åderförkalkning. En sammanställning av sju studier från 2015 visar att det finns ett tydligt samband mellan detta tillstånd och risken för stroke (32).

### Förmaksflimmer

Förmaksflimmer är studerat i fem prospektiva studier och en stor fall-kontrollstudie (33). Ett tydligt samband med stroke redovisas totalt samt i den stora fall-kontrollstudien (34). För män mellan 40 och 64 år var sambandet mycket tydligt.

### Diabetes

Diabetes har påvisats vara en tydlig riskfaktor för att få en stroke (35).

### Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion (macroalbuminuri) innebär att det finns en större mängd av proteinet albumin i urinen. Det finns ett tydligt samband mellan detta tillstånd och risken för att få en stroke (36) liksom ett mycket tydligt samband mellan njursvikt och stroke (37).

### Infektion

Infektion har ett tydligt samband med ischemisk stroke, om infektionen inträffat veckan innan (38). Ett dos-responssamband har även påvisats mellan nivåer av c-reaktivt protein i blodet (en indikator på inflammation och infektion) och ischemisk stroke (39).

### Migrän

Migrän har studerats i åtminstone två systematiska sammanställningar (40, 41). I den ena var sambandet tydligt (40).

## **Svaga eller mycket svaga samband för övriga sjukdomar och biomarkörer**

För andra studerade sjukdomar och biomarkörer är sambanden svaga eller mycket svaga. Detta gäller för bentäthet (42, 43), bipolär sjukdom (44), demens (45–48), depression (49–51), glomerulär filtration (52), helicobacter pylori (53), hepatit c (54), nivåer av homocystein i blodplasma (55), hyperuricemia (56), microalbuminuri (57), patent foramen ovale (58, 59), psoriasis (60), retinal kärkaliber (61), tandsjukdomar (62, 63) och triglycerider (64).

## **Exponeringar som enbart studerats i observationsstudier med svaga samband men där exponeringarna är vanliga**

### Socioekonomi

I en sammanställning behandlades alla studier som undersökt både socioekonomiska faktorer och kardiovaskulära riskfaktorer samtidigt. I jämförelsen mellan relativt stora grupper (hög respektive låg socioekonomisk status) identifierades ett visst samband; ju lägre socioekonomisk status desto högre risk för stroke i vuxen ålder (65). I en äldre sammanställning av socioekonomiska villkor i barndomen och senare förekomst av

stroke identifierades samband (styrkan framgår inte av sammanställningen) i fem av sju prospektiva studier även efter kontroll för socioekonomisk status i vuxen ålder (66).

Övervikt och fetma

Det finns ett visst samband mellan övervikt/fetma och stroke (67–69).

Salt

Det finns ett visst samband mellan högt saltintag och stroke (70).

Rökning

Det finns ett visst samband mellan rökning och stroke totalt (71, 72). För subaraknoidala blödningar är den förhöjda risken tydlig. För blödning innanför hjärnhinnorna var sambandet i en av sammanställningarna svagt omvänt (rökning skyddade) (72).

Alkoholkonsumtion

I enstaka studier har ett tydligt samband påvisats mellan stroke och alkoholkonsumtion senaste dygnet (över 40 gram/5 ml ren alkohol) respektive senaste veckan (över 150g/190 ml ren alkohol) (38).

### **Faktorer som studerats i observationsstudier med mycket svaga samband samt ovanliga exponeringar med svaga samband med stroke**

För ett stort antal andra faktorer som är studerade i systematiska sammanställningar av observationsstudier är de rapporterade statistiska sambanden mycket svaga (riskestimater <1,3) eller exponeringarna ovanliga och sambanden svaga (<2). Kombinationen av icke-experimentell design och svaga statistiska samband innebär att det finns en risk att det här handlar om skensamband och om ett svagt samband med en ovanlig exponering visar sig vara kausalt är betydelsen trots det begränsad.

Detta gäller i allmänhet för genetiska markörer (73–75), fysisk aktivitet (76, 77), sömntid (78, 79), snarkningar (80), arbetsrelaterad stress (81), passiv rökning (82), luftföroreningar (83) samt för diverse inslag i kosten: hög konsumtion av kött (84, 85), äggkonsumtion (86), högt proteinintag (87), högt kolhydratintag (88, 89), fisk (90, 91), högt fiberintag (92–94), intag av frukt, nötter och grönsaker (95, 96), lykopen (97), alkoholkonsumtion (98, 99), magnesium (100), mjölk (101), olivolja (102), kaffe (103, 104), choklad (105), antioxidanter (flavonoider) (106, 107), c-vitamin (108), omega-3 (109), kalium (110, 111) och medelhavsdiät (112, 113). För medelhavsdiäten finns samtidigt en randomiserad kontrollerad studie som pekar på en skyddande effekt (114).

## Tack

Värdefulla synpunkter på texten har lämnats av Cecilia Magnusson, Bo Burström och Joanna Stjernschantz Forsberg.

# Referenser

1. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SI, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurology*. 2009;8(4):355-69.
2. Backhans M, Stjernschantz Forsberg J, Lager A, editors. *Folkhälsorapport 2015*. Stockholm: Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin, Stockholms läns landsting; 2015.
3. Danielsson M, Berlin M, Heimerson I, Talbäck M, editors. *Folkhälsorapport 2009*. Stockholm: Socialstyrelsen; 2009.
4. Lager A, Ahrén J, Andersson E. *Protokoll för sammanställningar av sammanställningar om folksjukdomarnas orsaker*. Stockholm: Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin, Stockholms läns landsting; 2016.
5. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
6. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004816.
7. Squizzato A, Romualdi E, Dentali F, Agno W. Statins for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(8):CD007551.
8. Zhou YH, Ye XF, Yu FF, Zhang X, Qin YY, Lu J, et al. Lipid management in the prevention of stroke: a meta-analysis of fibrates for stroke prevention. *BMC Neurol*. 2013;13:1.
9. Wang W, Zhang B. Statins for the prevention of stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*. 2014;9(3):e92388.
10. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754-832.
11. De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, Lucisano G, Palma F, Tatasciore A, et al. Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):198-211.
12. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(2):517-84.
13. Wang X, Dong Y, Qi X, Huang C, Hou L. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(7):1833-9.
14. Antithrombotic Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular

- disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60.
15. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Pariente A, Scotti L, et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiology Drug Saf*. 2011;20(12):1225-36.
  16. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roque i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3:CD002229.
  17. Gu H, Zhao X, Zhao X, Yang Y, Lv X. Risk of stroke in healthy postmenopausal women during and after hormone therapy: a meta-analysis. *Menopause*. 2014.
  18. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Eng J Med*. 2008;359(7):697-708.
  19. Xu Z, Li Y, Tang S, Huang X, Chen T. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke: A meta-analysis of observational studies. *Thromb Res*. 2015;136(1):52-60.
  20. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3863-70.
  21. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med*. 2004;164(7):741-7.
  22. Huo Y, Qin X, Wang J, Sun N, Zeng Q, Xu X, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2012;66(6):544-51.
  23. Lee M, Hong KS, Chang SC, Saver JL. Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic Acid in stroke prevention: a meta-analysis. *Stroke*. 2010;41(6):1205-12.
  24. Zhang C, Chi FL, Xie TH, Zhou YH. Effect of B-vitamin supplementation on stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*. 2013;8(11):e81577.
  25. Schurks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010;341:c5702.
  26. Brondum-Jacobsen P, Nordestgaard BG, Schnohr P, Benn M. 25-hydroxyvitamin D and symptomatic ischemic stroke: an original study and meta-analysis. *Ann Neurol*. 2013;73(1):38-47.
  27. Sun Q, Pan A, Hu FB, Manson JE, Rexrode KM. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis. *Stroke*. 2012;43(6):1470-7.
  28. Shin D, Oh YH, Eom CS, Park SM. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2014;261(4):686-95.
  29. Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, Kamel H, Pandya A, Delgado D, et al. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(11):3071-7.

30. Cui X, Li Y, Liu J, He S, Liu M. Aortic arch atheroma and the risk of stroke: a meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2014.
31. Hosseini AA, Kandiyil N, Macsweeney ST, Altaf N, Auer DP. Carotid plaque hemorrhage on magnetic resonance imaging strongly predicts recurrent ischemia and stroke. *Ann Neurol*. 2013;73(6):774-84.
32. Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambrone AE, et al. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2015;46(1):91-7.
33. Andrew NE, Thrift AG, Cadilhac DA. The prevalence, impact and economic implications of atrial fibrillation in stroke: what progress has been made? *Neuroepidemiology*. 2013;40(4):227-39.
34. Rietbrock S, Heeley E, Plumb J, van Staa T. Chronic atrial fibrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. *Am Heart J*. 2008;156(1):57-64.
35. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014;383(9933):1973-80.
36. Lee M, Saver JL, Chang KH, Ovbiagele B. Level of albuminuria and risk of stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30(5):464-9.
37. Masson P, Kelly PJ, Craig JC, Lindley RI, Webster AC. Risk of Stroke in Patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol : CJASN*. 2015;10(9):1585-92.
38. Guiraud V, Amor MB, Mas JL, Touze E. Triggers of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2010;41(11):2669-77.
39. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-40.
40. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Carolei A. Migraine and hemorrhagic stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(11):3032-8.
41. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med*. 2010;123(7):612-24.
42. Myint PK, Clark AB, Kwok CS, Loke YK, Yeong JK, Luben RN, et al. Bone mineral density and incidence of stroke: European prospective investigation into cancer-norfolk population-based study, systematic review, and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(2):373-82.
43. Qu X, Huang X, Jin F, Wang H, Hao Y, Tang T, et al. Bone mineral density and all-cause, cardiovascular and stroke mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2013;166(2):385-93.
44. Prieto ML, Cuellar-Barboza AB, Bobo WV, Roger VL, Bellivier F, Leboyer M, et al. Risk of myocardial infarction and stroke in bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014.

45. Zhou J, Yu JT, Wang HF, Meng XF, Tan CC, Wang J, et al. Association between stroke and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2015;43(2):479-89.
46. Rostamian S, Mahinrad S, Stijnen T, Sabayan B, de Craen AJ. Cognitive impairment and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Stroke.* 2014;45(5):1342-8.
47. Lee M, Saver JL, Hong KS, Wu YL, Liu HC, Rao NM, et al. Cognitive impairment and risk of future stroke: a systematic review and meta-analysis. *CMA J.* 2014.
48. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009;8(11):1006-18.
49. Barlinn K, Kepplinger J, Puetz V, Illigens BM, Bodechtel U, Siepmann T. Exploring the risk-factor association between depression and incident stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:1-14.
50. Dong JY, Zhang YH, Tong J, Qin LQ. Depression and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Stroke.* 2012;43(1):32-7.
51. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA.* 2011;306(11):1241-9.
52. Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c4249.
53. Wang ZW, Li Y, Huang LY, Guan QK, Xu da W, Zhou WK, et al. Helicobacter pylori infection contributes to high risk of ischemic stroke: evidence from a meta-analysis. *J Neurol.* 2012;259(12):2527-37.
54. He H, Kang R, Zhao Z. Hepatitis C virus infection and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *PloS one.* 2013;8(11):e81305.
55. He Y, Li Y, Chen Y, Feng L, Nie Z. Homocysteine level and risk of different stroke types: A meta-analysis of prospective observational studies. *NMCD.* 2014.
56. Li M, Hou W, Zhang X, Hu L, Tang Z. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis.* 2014;232(2):265-70.
57. Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Impact of microalbuminuria on incident stroke: a meta-analysis. *Stroke.* 2010;41(11):2625-31.
58. Ma B, Liu G, Chen X, Zhang J, Liu Y, Shi J. Risk of stroke in patients with patent foramen ovale: an updated meta-analysis of observational studies. *Stroke.* 2014;23(5):1207-15.
59. Davis D, Gregson J, Willeit P, Stephan B, Al-Shahi Salman R, Brayne C. Patent foramen ovale, ischemic stroke and migraine: systematic review and stratified meta-analysis of association studies. *Neuroepidemiology.* 2013;40(1):56-67.
60. Xu T, Zhang YH. Association of psoriasis with stroke and myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Brit J Dermatol.* 2012;167(6):1345-50.

61. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Klein BE, et al. Prediction of incident stroke events based on retinal vessel caliber: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2009;170(11):1323-32.
62. Lafon A, Pereira B, Dufour T, Rigouby V, Giroud M, Bejot Y, et al. Periodontal disease and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Neurol.* 2014;21(9):1155-e67.
63. Sfyroeras GS, Roussas N, Saleptsis VG, Argyriou C, Giannoukas AD. Association between periodontal disease and stroke. *J Vasc Surg.* 2012;55(4):1178-84.
64. Leonards C, Ebinger M, Batluk J, Malzahn U, Heuschmann P, Endres M. The role of fasting versus non-fasting triglycerides in ischemic stroke: a systematic review. *Front Neurol.* 2010;1:133.
65. Kerr GD, Slavin H, Clark D, Coupar F, Langhorne P, Stott DJ. Do vascular risk factors explain the association between socioeconomic status and stroke incidence: a meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31(1):57-63.
66. Galobardes B, Smith GD, Lynch JW. Systematic review of the influence of childhood socioeconomic circumstances on risk for cardiovascular disease in adulthood. *Ann Epidemiol.* 2006;16(2):91-104.
67. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration, Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet.* 2014;383(9921):970-83.
68. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke.* 2010;41(5):e418-26.
69. Yatsuya H, Toyoshima H, Yamagishi K, Tamakoshi K, Taguri M, Harada A, et al. Body mass index and risk of stroke and myocardial infarction in a relatively lean population: meta-analysis of 16 Japanese cohorts using individual data. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(5):498-505.
70. Li XY, Cai XL, Bian PD, Hu LR. High salt intake and stroke: meta-analysis of the epidemiologic evidence. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(8):691-701.
71. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 81 cohorts, including 3,980,359 individuals and 42,401 strokes. *Stroke.* 2013;44(10):2821-8.
72. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ.* 1989;298(6676):789-94.
73. Ibrahim-Verbaas CA, Fornage M, Bis JC, Choi SH, Psaty BM, Meigs JB, et al. Predicting stroke through genetic risk functions: the CHARGE Risk Score Project. *Stroke.* 2014;45(2):403-12.
74. Dichgans M, Malik R, König IR, Rosand J, Clarke R, Gretarsdottir S, et al. Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease: a genome-wide analysis of common variants. *Stroke.* 2014;45(1):24-36.

75. Bentley P, Peck G, Smeeth L, Whittaker J, Sharma P. Causal relationship of susceptibility genes to ischemic stroke: comparison to ischemic heart disease and biochemical determinants. *PloS one*. 2010;5(2):e9136.
76. Diep L, Kwagyan J, Kurantsin-Mills J, Weir R, Jayam-Trouth A. Association of physical activity level and stroke outcomes in men and women: a meta-analysis. *J Womens Health*. 2010;19(10):1815-22.
77. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*. 2003;34(10):2475-81.
78. Leng Y, Cappuccio FP, Wainwright NW, Surtees PG, Luben R, Brayne C, et al. Sleep duration and risk of fatal and nonfatal stroke: a prospective study and meta-analysis. *Neurology*. 2015;84(11):1072-9.
79. Ge B, Guo X. Short and long sleep durations are both associated with increased risk of stroke: a meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke*. 2015;10(2):177-84.
80. Li M, Li K, Zhang XW, Hou WS, Tang ZY. Habitual snoring and risk of stroke: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol*. 2015;185:46-9.
81. Fransson EI, Nyberg ST, Heikkila K, Alfredsson L, Bjorner JB, Borritz M, et al. Job strain and the risk of stroke: an individual-participant data meta-analysis. *Stroke*. 2015;46(2):557-9.
82. Oono IP, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and stroke. *J Pub Health*. 2011;33(4):496-502.
83. Shah AS, Lee KK, McAllister DA, Hunter A, Nair H, Whiteley W, et al. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h1295.
84. Chen GC, Lv DB, Pang Z, Liu QF. Red and processed meat consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(1):91-5.
85. Kaluza J, Wolk A, Larsson SC. Red meat consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Stroke*. 2012;43(10):2556-60.
86. Rong Y, Chen L, Zhu T, Song Y, Yu M, Shan Z, et al. Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2013;346:e8539.
87. Zhang Z, Xu G, Yang F, Zhu W, Liu X. Quantitative analysis of dietary protein intake and stroke risk. *Neurology*. 2014;83(1):19-25.
88. Cai X, Wang C, Wang S, Cao G, Jin C, Yu J, et al. Carbohydrate Intake, Glycemic Index, Glycemic Load, and Stroke: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Asia Pac J Public Health*. 2015.
89. Rossi M, Turati F, Lagiou P, Trichopoulos D, La Vecchia C, Trichopoulou A. Relation of dietary glycemic load with ischemic and hemorrhagic stroke: a cohort study in Greece and a meta-analysis. *Eur J Nutrition*. 2015;54(2):215-22.
90. Xun P, Qin B, Song Y, Nakamura Y, Kurth T, Yaemsiri S, et al. Fish consumption and risk of stroke and its subtypes: accumulative evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(11):1199-207.



91. Larsson SC, Orsini N. Fish consumption and the risk of stroke: a dose-response meta-analysis. *Stroke*. 2011;42(12):3621-3.
92. Chen GC, Lv DB, Pang Z, Dong JY, Liu QF. Dietary fiber intake and stroke risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(1):96-100.
93. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, et al. Dietary fiber intake and risk of first stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(5):1360-8.
94. Zhang Z, Xu G, Liu D, Zhu W, Fan X, Liu X. Dietary fiber consumption and risk of stroke. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):119-30.
95. Hu D, Huang J, Wang Y, Zhang D, Qu Y. Fruits and vegetables consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Stroke*. 2014;45(6):1613-9.
96. Shi ZQ, Tang JJ, Wu H, Xie CY, He ZZ. Consumption of nuts and legumes and risk of stroke: A meta-analysis of prospective cohort studies. *NMCD*. 2014.
97. Li X, Xu J. Dietary and circulating lycopene and stroke risk: a meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep*. 2014;4:5031.
98. Zhang C, Qin YY, Chen Q, Jiang H, Chen XZ, Xu CL, et al. Alcohol intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol*. 2014;174(3):669-77.
99. Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types--a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2010;10:258.
100. Nie ZL, Wang ZM, Zhou B, Tang ZP, Wang SK. Magnesium intake and incidence of stroke: meta-analysis of cohort studies. *NMCD*. 2013;23(3):169-76.
101. Hu D, Huang J, Wang Y, Zhang D, Qu Y. Dairy foods and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *NMCD*. 2014;24(5):460-9.
102. Martinez-Gonzalez MA, Dominguez LJ, Delgado-Rodriguez M. Olive oil consumption and risk of CHD and/or stroke: a meta-analysis of case-control, cohort and intervention studies. *Brit J Nutr*. 2014;112(2):248-59.
103. Kim B, Nam Y, Kim J, Choi H, Won C. Coffee Consumption and Stroke Risk: A Meta-analysis of Epidemiologic Studies. *Korean J Fam Med*. 2012;33(6):356-65.
104. Larsson SC, Orsini N. Coffee consumption and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 2011;174(9):993-1001.
105. Larsson SC, Virtamo J, Wolk A. Chocolate consumption and risk of stroke: a prospective cohort of men and meta-analysis. *Neurology*. 2012;79(12):1223-9.
106. Wang ZM, Zhao D, Nie ZL, Zhao H, Zhou B, Gao W, et al. Flavonol intake and stroke risk: a meta-analysis of cohort studies. *Nutrition*. 2014;30(5):518-23.
107. Hollman PC, Geelen A, Kromhout D. Dietary flavonol intake may lower stroke risk in men and women. *J Nutr*. 2010;140(3):600-4.
108. Chen GC, Lu DB, Pang Z, Liu QF. Vitamin C intake, circulating vitamin C and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(6):e000329.

109. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and risk of stroke: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(12):895-901.
110. D'Elia L, Iannotta C, Sabino P, Ippolito R. Potassium-rich diet and risk of stroke: updated meta-analysis. *NMCD.* 2014;24(6):585-7.
111. D'Elia L, Barba G, Cappuccio FP, Strazzullo P. Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease a meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(10):1210-9.
112. Kontogianni MD, Panagiotakos DB. Dietary patterns and stroke: A systematic review and re-meta-analysis. *Maturitas.* 2014;79(1):41-7.
113. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol.* 2013;74(4):580-91.
114. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1279-90.



ISBN 978-91-87691-38-6



**Centrum för epidemiologi  
och samhällsmedicin**

STOCKHOLMS LÄNS LANDSTING