

Risikofaktorer for hjerneslag

Sammendrag

Bakgrunn. Hjerneslag er en heterogen gruppe tilstander, der hjerneinfarkt utgjør den største (80–85 %), fulgt av hjerneblødning og subaraknoidalblødning. Denne artikkelen har til hensikt å gi en oversikt over risikofaktorer for hjerneinfarkt.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på litteratur identifisert gjennom søk i Medline, hvor vi har vektlagt resultater fra prospektive, populasjonsbaserte studier.

Resultater og fortolkning. Genetiske studier i den islandske befolkningen har vist assosiasjon mellom enkeltgener og vanlige former for hjerneslag, men det gjenstår å se om funnene lar seg reproducere i andre populasjoner. Høyt blodtrykk og sigarettøyking er viktige modifierbare risikofaktorer for hjerneslag. Serum kolesterol er positivt assosiert med hjerneinfarkt, men ikke med hjerneblødning. Diabetes, atrieflimmer og carotisstenose er viktige prediktorer for hjerneinfarkt, særlig blant eldre. Ifølge kohortstudier og randomiserte forsøk øker hormonsubstitusjon hos kvinner risikoen for hjerneslag noe, mens dagens p-piller ikke utgjør noen risikofaktor for hjerneslag hos unge kvinner. Det er klare sosiale gradienter i forekomsten av hjerneslag, med høyere forekomst i lavere sosiale lag.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Ellisiv Bøgeberg Mathiesen

ellisiv.mathiesen@ism.uit.no

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Tromsø

9037 Tromsø

og

Nevrologisk avdeling

Universitetssykehuset Nord-Norge

Inger Njølstad

Institutt for samfunnsmedisin

Universitetet i Tromsø

Oddmund Joakimsen

Nevrologisk avdeling

Universitetssykehuset Nord-Norge

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Tromsø

Hjerneslag er benevnelsen på en heterogen gruppe tilstander som inkluderer cerebrale infarkter, intracerebrale blødninger og subaraknoidalblødninger. Innenfor infarktgruppen skiller man mellom større, kortikale infarkter og mindre, lakunære infarkter. Moderne bildediagnostikk gir en sikrere klassifikasjon av undergrupper. Vi har begynt å få mer detaljert kunnskap om risikofaktormønstrene ved ulike typer hjerneslag, og de viser seg å være noe forskjellige. Det er en svakhet at det i mange tidligere studier av risikofaktorer ikke er skilt mellom ulike former for hjerneslag. Hjerneinfarktene utgjør den største gruppen hjerneslag, ca. 80–85 %, og vil dermed veie tyngst i studier som bruker alle typer hjerneslag som endepunkt. Vi har i denne artikkelen valgt å legge mest vekt på risikofaktorer for hjerneinfarkt.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på egen forskning og gjennomgang av litteratur identifisert gjennom søk i Medline frem til og med mai 2006, med kombinasjoner av ordene «stroke», «risk factor» og de enkelte risikofaktorene som søkeord. Vi har gått igjennom originalartikler, fortrinnsvis fra prospektive, populasjonsbaserte studier, oversiktsartikler, metaanalyser samt referanselistene i aktuelle artikler.

Alder og kjønn

Hjerneslag er en sjelden sykdom i yngre aldersgrupper, men fra om lag 55 års alder ses en dobling i risiko for hvert tiår (1). Om lag tre av fem hjerneslag i Norge oppstår etter fylte 75 år (2). Mens aldersspesifikke insidens- og mortalitetsrater for hjerteinfarkt er betydelig høyere for menn enn for

kvinner, er kjønnsforskjellene klart mindre ved hjerneslag. Studier fra flere land viser lett økt risiko hos menn i alle aldersgrupper sammenliknet med kvinner (1, 3).

Genetikk

Man antar at en stor andel av hjerneslagene skyldes genetiske faktorer eller interaksjoner mellom arv og miljø. En metaanalyse viste at personer som har førstegradsslektninger med hjerneslag, har ca. 30 % økt risiko for hjerneslag (4). Mens flere gener med patogenetisk betydning er identifisert for sjeldne hjerneslagsyndromer (som cerebral autosomalt dominant arteriopati med subkortikale infarkter og leukoencefalopati), er studiet av genetiske faktorer betydning for vanlige former for hjerneslag komplisert. Det vakte oppsikt da den islandske DeCODE-gruppen i 2003 gjennom koblingsanalyse fant at genet som koder for fosfodiesterase 4D (PDE4D) var assosiert med økt risiko for større, kortikale, men ikke med lakunære hjerneinfarkter i den islandske befolkningen (5). PDE4D bryter selektivt ned cAMP, som er involvert i essensielle trinn i ateroskloseutviklingen. Haplotypen som var sterkest assosiert med hjerneslag, forekom hos 30 % av hjerneslagpasientene. Imidlertid har forsøk på å reproducere resultatene i andre befolkninger vist varierende resultater. DeCODE-gruppen har i tillegg vist at genet som koder for 5-lipooksygenaseaktiverende protein (ALOX5AP), er assosiert med risiko for både hjerteinfarkt og hjerneslag (6). ALOX5AP har en nøkkelrolle i forhold til leukocyttaktivering og ateroskloseutvikling. Det gjenstår å se om resultatene fra Island lar seg reproducere i andre populasjoner.

Høyt blodtrykk

Høyt blodtrykk er den viktigste risikofaktoren for både hjerneinfarkt og hjerneblødning



Hovedbudskap

- Klassiske kardiovaskulære risikofaktorer som hypertensjon, sigarettøyking og serum-kolesterol er viktige risikofaktorer for hjerneinfarkt
- Fremtidige studier av risikofaktorer må skille mellom subtyper av hjerneslag
- Nye studier viser mulig sammenheng mellom enkeltgener og vanlige typer av hjerneslag

(7, 8). Sammenhengen er sterk, lineær og uavhengig av andre risikofaktorer, men avtar i de høyeste aldersgruppene (7). I Finnmarkstudien økte risikoen for hjerneslag hos begge kjønn med 30 % per 15 mm Hg økning i systolisk blodtrykk, mens risikoen ved behandlet hypertensjon var høyere hos middelaldrende menn enn hos kvinner, med en relativ risiko på henholdsvis 3,2 og 1,1 (3). Grunnet den høye prevalensen av hypertensjon kan om lag 40 % av risikoen for hjerneslag i befolkningen tilskrives hypertensjon (1).

Sigarettøyking

Sigarettøyking har lenge vært kjent som en viktig koronar risikofaktor, men er først i nyere tid påvist å være assosiert med økt risiko for hjerneslag (9, 10). En metaanalyse fra 1989 viste at røyking doubler risikoen for hjerneinfarkt (95 % KI 1,7–2,2) og er en sterk risikofaktor for subaraknoidalblødning, med relativ risiko omkring 3 (9). Derimot er betydningen av sigarettøyking i forhold til hjerneblødning mer uklar (1, 9, 10). Daglig røyking er assosiert med økt insidens av hjerneinfarkt i studier internasjonalt og i Norge (1, 3). Etter justering for andre risikofaktorer er relativ risiko på omkring 2, både blant kvinner og menn (3, 11). Det er påvist et dose-respons-forhold, og blant storrykere (> 20 sigaretter/dag) er relativ risiko rundt 3,5 (10).

Lipider

Kolesterol er en sterk risikofaktor for koronar hjertesykdom, mens det i flere tidlige studier ikke ble påvist statistisk signifikant sammenheng mellom total kolesterol og hjerneslag. En svakhet er at det ikke ble skilt mellom hjerneblødninger og hjerneinfarkt. Nyere studier har vist at total kolesterol har en lineær og positiv sammenheng med hjerneinfarkt, mens det er vist invers assosiasjon med hjerneblødning (12). HDL-kolesterol har en beskyttende effekt hos menn (13), mens sammenhengen er mer usikker for kvinner. Hvorvidt triglyserider er en uavhengig risikofaktor for hjerneinfarkt, er usikkert.

Diabetes

Prevalensen av diabetes øker kraftig i den vestlige verden og bidrar til økt kardiovaskulær sykdom generelt. Diabetes er en sterk og uavhengig risikofaktor for hjerneinfarkt og bidrar alene til en dobling av risikoen (14). Det har vært vanlig å anta at diabetes først og fremst er en risikofaktor for småkarsykdom i hjernen (lakunære infarkter), men nyere studier har vist mindre forskjeller enn antatt i risikoprofil for lakunære infarkter og større, kortikale hjerneinfarkter (15).

Overvekt

Flere store, prospektive kohortstudier har vist at økt kroppsmasseindeks er en uavhen-

gig risikofaktor for hjerneslag (1). Abdominal overvekt eller økt bukomfang tenderer mot å være en sterkere prediktor for overvekt enn kroppsmasseindeks (16). Kombinasjonen av diabetes/insulinresistens, overvekt, dyslipidemi og hypertensjon utgjør et metabolsk syndrom, som samlet potenserer risiko for hjerneslag. Risiko for hjerneslag er også økt ved obstruktivt søvnapné syndrom (17), som igjen er assosiert med økt forekomst av overvekt, hypertensjon, røyking, høyt alkoholkonsum og diabetes.

Atrieflimmer

Ikke-valvulær atrieflimmer er assosiert med tre- til firedobling av risikoen for hjerneslag, uavhengig av alder og andre risikofaktorer (1). Risiko for første gangs hjerneslag er 2–4 % hos pasienter med atrieflimmer (17), enda høyere ved samtidig klaffefeil. Prevalensen av atrieflimmer øker med alderen, og i de eldste aldersgruppene kan opptil en firedel av slagtilfellene tilskrives atrieflimmer (1). Pasienter med akutt myokardinfarkt eller hjertesvikt har økt risiko for hjerneinfarkt. Andre kardiale årsaker som åpentstående foramen ovale, atrieseptumdefekt, atrieseptumaneurisme, mitralprolaps og myksom kan i sjeldne tilfeller være årsak til hjerneslag.

Carotisstenose

Carotisstenose er en viktig årsak til hjerneinfarkt, og risikoen øker med økende stenosegrad. Personer med asymptomatisk carotisstenose > 50 % har dobbelt så høy risiko for iskemisk hjerneslag som personer uten stenose (18). Det er også vist at carotisstenose forårsaket av lavekkogene, lipidrike plakker gir økt risiko for hjerneslag sammenliknet med høyekkgogene plakker med høyere innhold av bindevev og kalk, uavhengig av stenosegrad (19).

Sosioøkonomiske faktorer

Internasjonale studier har påvist en klar sammenheng mellom sosioøkonomisk status og slaginsidens, dødelighet og overlevelse etter hjerneslag, med lavere risiko i høyere sosiale lag (20). Dødeligheten av hjerneslag i Norge er gradvis redusert over en lang tidsperiode. I vid forstand kan denne utviklingen ha sammenheng med stadig bedre levekår. Det er derfor et tankekors at Norge ifølge en fersk, internasjonal, komparativ analyse var det eneste landet der forskjellen i hjerneinfarkt dødelighet mellom menn fra høyere og lavere sosiale lag, klassifisert ut fra yrkesgruppe, økte fra 1981–85 til 1991–95 (21). Sosiale ulikheter i slagdødelighet kan delvis forklares av ulik utvikling i andre livsstilsfaktorer (som overvekt, hypertensjon, røyking), men kan også representere ulikheter helt fra fosterliv og spedbarnsalder. Dårlige oppvekstvilkår og mangelfullt kosthold kan forklare assosiasjonen mellom kroppshøyde som voksen og risiko for hjerneslag (3).

Fysisk inaktivitet

I epidemiologiske observasjonsstudier er fysisk inaktivitet assosiert med økt risiko for hjerneslag, men få studier har sett på betydningen av denne risikofaktoren (1). Sammenhengen mellom fysisk aktivitet og hjerneslag blir svekket ved justering for alder, blodtrykk, lipider og kroppsmasseindeks. Det kan bety at effekten av fysisk aktivitet i stor grad medieres gjennom andre risikofaktorer. Prospektive studier har kun vist grense-signifikant beskyttende effekt av fysisk aktivitet mot iskemisk slag (22).

Alkohol

Sammenhengen mellom alkohol, hjerneslag og interaksjoner mellom alkohol og andre risikofaktorer for hjerneslag er kompleks og vanskelig å studere. En metaanalyse viste at høyt alkoholkonsum (definert som > 60 g alkohol per dag) er assosiert med økt prevalens av hjerneblødning, med en relativ risiko på 2,18 (95 % KI 1,48–3,20), mens det ikke er entydige resultater når det gjelder sammenheng mellom moderat alkoholkonsum (12–24 g per dag) og hjerneblødning (23). For iskemisk hjerneslag er det i de fleste observasjonsstudier vist en J-formet relasjon. Moderat alkoholkonsum ga lavere risiko sammenliknet med totalavhold, med en relativ risiko 0,72 (95 % KI 0,57–0,91), mens relativ risiko var 1,69 ved høyt alkoholkonsum (95 % KI 1,39–1,93) (23). Alkohol øker HDL-kolesterol og hemmer plateaggregasjon og fibrinolytisk aktivitet, som kan bidra til beskyttende effekt mot hjerneinfarkt. Høyt alkoholkonsum er positivt assosiert med røyking, hypertensjon, kardiomyopati og atrieflimmer, og interaksjoner mellom alkohol og disse risikofaktorene bidrar til økt fare for hjerneslag ved høyt alkoholkonsum.

Migrene

Enkeltrapporter og noen observasjonsstudier har antydnet en assosiasjon mellom iskemisk hjerneslag og migrene, spesielt migrene med aura. Ettersom migrene er en hyppig lidelse i den unge voksne befolkningen og affiserer opptil 25 % av kvinner i siste halvdel av 30-årsalderen, kan en assosiasjon mellom migrene og hjerneslag ha betydning for unge kvinners helse, om enn ikke for folkehelsen som sådan. Dette gjelder særlig ved samtidig p-pillebruk. En metaanalyse av tre kohortstudier og 11 pasient-kontrollstudier viste fordoblet risiko for iskemisk hjerneinfarkt ved migrene med og uten aura (24).

P-piller og østrogen

Hjerneslag forekommer sjelden hos premenopausale kvinner. Dette har gitt opphavet til hypotesen om at østrogen har en beskyttende effekt mot hjerneslag. Imidlertid har flere nye prospektive kohortstudier og randomiserte kontrollerte forsøk vist økt risiko for iskemisk hjerneslag ved bruk av østrogen i overgangsalderen. En metaanalyse av 16 stu-

dier konkluderte med en økt risiko på 30 % (oddsratio 1,29; 95 % KI 1,06–1,56) (25). Det ble ikke vist sikker sammenheng mellom østrogenbruk og hjerneblødning. P-pillar med høyt østrogeninnhold (østrogen > 50 µg) er assosiert med økt risiko for hjerneslag, spesielt hos røykere (26), mens det ikke er holdpunkt for at dagens lavdosepiller er forbundet med økt risiko.

Hyperkoagulopati/trombofilier

En rekke sjeldne forstyrrelser i trombose-koagulasjonssystemet som antitrombin III, protein C- og protein S-mangel, aktivert protein C-resistens og faktor V Leiden-mutasjonen er assosiert med økt risiko for hjerneinfarkt. Som risikofaktorer i den middelaldrende/eldre befolkningen har disse marginal betydning, mens yngre slagpasienter bør undersøkes med tanke på slike årsaker.

Inflammasjonsmarkører

De siste årene har det vært betydelig interesse for inflammasjonsmarkørers rolle i den aтерotrombotiske prosessen. En metaanalyse med individuelle data fra 154 211 deltakere i 31 prospektive studier viste fordobling av risiko for hjerneslag ved økt fibrinogennivå (27). En annen metaanalyse viste at risiko for hjerneslag var nesten 70 % høyere hos friske personer med CRP i høyeste kvartil sammenliknet med laveste kvartil (28). Imidlertid er klinisk nytte av måling av inflammasjonsmarkører fortsatt usikker.

Homocystein

Mens pasient-kontroll-studier har indikert klar sammenheng mellom økt serum-homocystein og hjerneslag, har prospektive studier ikke vært konsistente. En metaanalyse av prospektive studier viste kun beskjeden sammenheng mellom homocystein og slagrisiko (29).

Oppsummering

Hjerneslag er en heterogen gruppe av tilstander med til dels ulik patogenese og dermed ulike risikofaktormønstre. Det antas at genetiske forhold er svært viktige ved hjerneslag, men hittil har man ikke sikkert kunnet påvise gener som forårsaker de store gruppene av

hjerneslag. Hypertensjon er en viktig risikofaktor for både hjerneinfarkt og hjerneblødning. Serum-kolesterol er positivt assosiert med hjerneinfarkt, men ikke med hjerneblødning. Bedrede levekår antas å være en viktig årsak til den jevne reduksjonen av hjerneslagdødelighet over lang tid i Norge og andre vestlige land.

Litteratur

- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2006; 37: 1583–633.
- Ellekjær H, Holmen J, Indredavik B et al. Epidemiology of stroke in Innherred, Norway, 1994 to 1996. Incidence and case-fatality rate. *Stroke* 1997; 28: 2180–4.
- Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Body height, cardiovascular risk factors, and risk of stroke in middle-aged men and women. A 14-year follow-up of the Finnmark study. *Circulation* 1996; 94: 2877–82.
- Flossmann E, Schulz UGR, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 212–27.
- Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Reynisdottir ST et al. The gene encoding phosphodiesterase 4D confers risk of ischemic stroke. *Nat Genet* 2003; 35: 131–8.
- Helgadottir A, Manolescu A, Thorleifsson G et al. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nat Genet* 2004; 36: 233–9.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560–71.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739–45.
- Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298: 789–4.
- Hankey GJ. Smoking and risk of stroke. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6: 207–11.
- Chambless LE, Heiss G, Shaha E, et al. Prediction of ischemic stroke risk in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 259–69.
- Iso H, Jacobs DR, Wentworth D et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *New Engl J Med* 1989; 320: 904–10.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. HDL-cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 2000; 31: 1882–8.
- Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL et al. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994; 25: 951–7.
- Jackson C, Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. *Stroke* 2005; 36: 891–901.
- Walker SP, Rimm EB, Ascherio A et al. Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 1143–50.
- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353: 2034–41.
- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361: 107–16.
- Mathiesen EB, Børnaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis. The Tromsø Study. *Circulation* 2001; 103: 2171–5.
- Cox AM, McKevitt C, Rudd AG et al. Socioeconomic status and stroke. *Lancet Neurol* 2006; 5: 181–8.
- Avendano M, Kawachi I, van Lenthe F et al. Socioeconomic status and stroke incidence in the US elderly. The role of risk factors in the EPESE Study. *Stroke* 2006; 37: 1368–73.
- Gillum RF, Mussolino ME, Ingram DD. Physical activity and stroke incidence in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 860–9.
- Reynolds K, Lewis LB, Nolen JD et al. Alcohol consumption and risk of stroke: A meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 579–88.
- Etminan M, Takkouche B, Isorna FC et al. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005; 330: 63.
- Bath PMW, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005; 330: 342.
- Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 72–8.
- Fibrinogen Studies Collaboration. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005; 294: 1799–809.
- Kuo HK, Yen CJ, Chang CH et al. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 371–80.
- Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015–22.

Manuskriptet ble mottatt 23.5. 2006 og godkjent 24.10. 2006. Medisinsk redaktør Jan C. Frich.