

Czynniki ryzyka udaru mózgu u kobiet

Ewa Stróżyńska¹, Danuta Ryglewicz²

¹Oddział Neurologii z Pododdziałem Rehabilitacji Międzyzleskiego Szpitala Specjalistycznego w Warszawie

²Klinika Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE

Udar mózgu to jeden z najpoważniejszych problemów medycznych i społecznych. W Europie i Stanach Zjednoczonych udary stanowią trzecią pod względem częstości przyczynę zgonów. Udary są pierwszą przyczyną inwalidztwa u osób powyżej 45. roku życia. Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego wpływają na wzrost ryzyka występowania udaru i naturalny przebieg choroby.

Na podstawie piśmiennictwa autorzy przedstawili aktualne dane dotyczące czynników ryzyka częstszych u kobiet. Szczególną uwagę poświęcono udarom występującym w przebiegu ciąży oraz udarom związanym ze stosowaniem antykoncepcji i hormonalnej terapii zastępczej.

Polski Przegląd Neurologiczny 2013; 9 (4): 135–140

Słowa kluczowe: udar mózgu, czynniki ryzyka, płeć chorego

Wprowadzenie

Z badań epidemiologicznych wynika, że płeć jest czynnikiem wpływającym zarówno na zapadalność, jak i naturalny przebieg udaru mózgu. Na udar zachoruje 1 na 5 kobiet i 1 na 6 mężczyzn [1]. Z jego powodu umiera więcej kobiet niż mężczyzn. Przebieg kliniczny udaru u kobiet jest cięższy, a rokowanie bardziej niepomyślne. U kobiet stwierdza się większy deficyt neurologiczny. Po przebytym udarze częściej występuje u nich depresja poudarowa, są bardziej niesprawne i w większym stopniu wymagają opieki instytucjonalnej [2]. W zdecydowanej większości przeprowadzo-

nych badań epidemiologicznych obserwowano wyższe wskaźniki śmiertelności u kobiet niż u mężczyzn (16% v. 8%). W badaniu *International Stroke Trial* (IST) 14-dniowa śmiertelność była wyższa u kobiet w porównaniu z mężczyznami (11,0% v. 8,7%) [3].

U kobiet do 55. roku życia udary mózgu występują z istotnie mniejszą częstością niż u mężczyzn. Po 55. roku życia wśród chorych na udary stopniowo wzrasta odsetek kobiet. Zwiększone ryzyko udaru u mężczyzn występuje do 75. roku życia. Zachorowalność na udary jest podobna u obu płci w wieku 75–84 lat; powyżej 85. roku życia jest wyższa u kobiet [4, 5]. Podobnie obserwuje się opóźnione o 10–15 lat występowanie objawów choroby wieńcowej u kobiet w porównaniu z mężczyznami. Prawdopodobnie wynika to z protekcyjnego działania estrogenów oraz zróżnicowanego, zależnie od płci, występowania naczyniowych czynników ryzyka [6].

Czynnikami ryzyka równie często występującymi u kobiet i u mężczyzn są nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia. Natomiast u kobiet istotnie częściej stwierdza się migotanie przedsionków i cukrzycę.

Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków jest najczęstszą sercowopochodną przyczyną zatoru u chorych z niedokrwinnym udarem mózgu. W badaniu *Framingham Heart Study* 14,7% udarów było spowodowanych właśnie migotaniem przedsionków. Ryzyko wystąpienia udaru mózgu związanego z migotaniem przedsionków wzrasta z wiekiem. Powyżej 55. roku życia częstość występowania migotania przedsionków podwaja się z każdą dekadą życia [7]. Wśród chorych w wieku 50–59 lat 6,7% udarów było spowodowanych migotaniem przedsionków, natomiast u osób w wieku

Adres do korespondencji: dr n. med. Ewa Stróżyńska
Oddział Neurologii z Pododdziałem Rehabilitacji
Międzyzleskiego Szpitala Specjalistycznego
ul. Bursztynowa 2, 04-749 Warszawa
tel./faks: 22 47 35 150
e-mail: strozynska@gmail.com
Polski Przegląd Neurologiczny 2013, tom 9, 4, 135–140
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2013 Via Medica

80–89 lat — 36,2% [8]. Ponadto w badaniu *Framingham* dowiedziano, że migotanie przedsionków jest silniejszym czynnikiem ryzyka udaru u kobiet. Ryzyko względne jego wystąpienia u chorych z migotaniem przedsionków jest prawie 2-krotnie wyższe u kobiet niż u mężczyzn (3,16 v. 1,83) [9]. U pacjentów z migotaniem przedsionków i współistniejącą chorobą wieńcową ryzyko udaru mózgu u mężczyzn podwaja się, natomiast u kobiet wzrasta prawie 5-krotnie [8].

W badaniu IST stwierdzono częstsze występowanie migotania przedsionków u kobiet w porównaniu z mężczyznami — 21% v. 14% [3]. Na podstawie analizy danych Narodowego Rejestru Udarów wykazano częstsze występowanie migotania przedsionków u kobiet w porównaniu z mężczyznami w grupie chorych powyżej 55. roku życia [10].

U chorych z udarem mózgu migotanie przedsionków znacząco pogarsza rokowanie. W badaniu przeprowadzonym przez Steger i wsp. [11] migotanie przedsionków wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia powikłań w przebiegu udaru, mniejszą poprawą stanu neurologicznego i większą śmiertelnością w trakcie hospitalizacji. U pacjentów z migotaniem przedsionków obserwowano cięższy przebieg choroby niż w przypadkach bez zaburzeń rytmu serca. Częściej występowały: zapalenie płuc (23% v. 9%; $p < 0,0004$), obrzęk płuc (12% v. 6%; $p < 0,0004$), objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe (8% v. 2%; $p < 0,0004$). Śmiertelność w trakcie hospitalizacji wynosiła 25% u chorych z migotaniem przedsionków, natomiast u chorych bez migotania — 14% ($p < 0,0004$) [11]. W badaniu IST śmiertelność w udarze niedokrwiennym mózgu w ciągu pierwszych 14 dni była równa 16,9% u chorych z migotaniem przedsionków, a u chorych z rytmem zatokowym — 7,5% [3].

Cukrzyca

Cukrzyca jest uznanym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym niedokrwiennego udaru mózgu, u kobiet i mężczyzn. Jej wpływ nasila się w przypadku obecności innych czynników ryzyka, na przykład hiperlipidemii lub otyłości. W badaniu *Framingham* w okresie od 1970 do 1990 roku w populacji osób w średnim wieku (40–55 lat) zaobserwowano 2-krotny wzrost liczby zachorowań na cukrzycę typu 2, zwłaszcza u osób z nadwagą (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] ≥ 30 kg/m²). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między

dziedzinami i mężczyznami w tym zakresie [12]. W badaniu NATPOL PLUS cukrzycę stwierdzono u 5,6% jego uczestników. U osób powyżej 50. roku życia częstość występowania cukrzycy wynosiła 12,4% [13].

Wykazano, że cukrzyca jest silniejszym czynnikiem ryzyka udaru mózgu u kobiet. W badaniu *Framingham* ryzyko względne wystąpienia udaru wynosiło 1,4 u mężczyzn i 1,72 u kobiet [9]. U chorych na cukrzycę stwierdza się wyższe ryzyko zgonu w przebiegu udaru. W duńskim badaniu zaobserwowano, że cukrzyca typu 2 zwiększała ryzyko udaru u mężczyzn 2-krotnie, natomiast u kobiet 2–6,5-krotnie. Względne ryzyko zgonu niezależnie od płci wzrastało 2-krotnie [14].

Otyłość i zespół metaboliczny

Otyłość, definiowana jako BMI większy lub równy 30 kg/m², uznaje się za niezależny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.

Otyłość, a zwłaszcza otyłość brzuszna, jest głównym czynnikiem związanym z rozwojem miażdżycy. Tkanka tłuszczowa wydzielą adipocytokiny, które mogą wywierać wpływ zarówno przeciwzapalny i przeciwmiażdżycowy (adiponektyna), jak i prozapalny i aterogenny (np. rezystyna, czynnik martwicy nowotworów alfa [TNF-alfa, *tumor necrosis factor alpha*], interleukina 6 [IL-6], czynnik chemotoksyczny monocytów 1 [MCP-1, *macrophage chemoattractant protein 1*]). W przebiegu otyłości dochodzi do zaburzeń sekrecji adipocytokiny i obniża się stężenie adiponektyny, wzrasta natomiast stężenie adipokin prozapalnych, a także aktywatora plazminogenu typu 1 [15].

Otyłość to jedna z głównych komponent zespołu metabolicznego. Zespół metaboliczny wywiera silniejszy wpływ na występowanie udarów u kobiet niż u mężczyzn. W badaniu *Diabetes in Germany* u chorych z zespołem metabolicznym wykazano 11-krotny wzrost ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet oraz 4-krotny wzrost tego ryzyka u mężczyzn [16]. U kobiet z zespołem metabolicznym wcześniej niż u mężczyzn dochodzi do rozwoju zmian miażdżycowych [17]. W badaniu NATPOL PLUS stwierdzono nadwagę u 33,6% osób, przy czym istotnie częściej była obecna u mężczyzn niż u kobiet (39,1% v. 28,5%). Otyłość występowała u 19,1% badanych osób; równie często u kobiet i mężczyzn (19,3% v. 18,9%). Otyłość trzewną stwierdzono u 35% kobiet i u 19% mężczyzn ($p < 0,001$). Rozpowszechnienie zespołu meta-

bolicznego wynosiło 20%, przy czym istotnie częściej występował on u kobiet niż u mężczyzn (22,6% v. 18,0%) [13].

Według *International Diabetes Federation* (2005) [18] zespół metaboliczny jest rozpoznawany, gdy stwierdza się:

- obwód w talii większy lub równy 80 cm u kobiet i większy lub równy 94 cm u mężczyzn
- oraz dwóch z czterech następujących czynników:
 - podwyższenie stężenia triglicerydów ponad 1,7 mmol/l (150 mg/dl) lub leczenie hipertriglicydemii,
 - obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) poniżej 1,0 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i 1,3 mmol/l (50 mg/dl) u kobiet lub leczenie stosowane z powodu tych zaburzeń,
 - podwyższenie ciśnienia tętniczego, ciśnienie skurczowe większe lub równe 130 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe większe lub równe 85 mm Hg bądź leczenie rozpoznanego wcześniej nadciśnienia tętniczego,
 - wzrost stężenia glukozy na czczo do wartości większej lub równej 5,6 mmol/l (100 mg/dl) lub rozpoznana wcześniej cukrzyca typu 2 [18].

W badaniu *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) w okresie ostatnich dwóch dekad (1999–2004 r. w porównaniu z 1988–1994 r.) wśród kobiet w średnim wieku (35.–54. rż.) wykazano istotny wzrost występowania otyłości, chorobliwej otyłości, otyłości brzusznej, hipertriglicydemii i nadciśnienia tętniczego. U kobiet w tej grupie wiekowej zaobserwowano także 3-krotny wzrost występowania udarów, natomiast częstość ich występowania u mężczyzn nie zmieniła się. Większy obwód talii był jedynym niezależnym czynnikiem ryzyka udaru u kobiet w wieku 35–54 lata w badaniu NHANES z 2004 roku w porównaniu z badaniem z 1999 roku [19].

Obecnie dyskutuje się nad tym, który ze współczynników określających otyłość brzuszną jest najbardziej precyzyjny. W przeprowadzonym w latach 2007–2010 w 22 krajach badaniu INTERSTROKE oceniano wpływ poszczególnych czynników ryzyka na występowanie udarów. Pomiar parametrów antropometrycznych wykazał, że BMI nie wiązał się z ryzykiem wystąpienia udaru. Natomiast współczynnik talia–biodra (WHR, *waist-to-hip ratio*) istotnie statystycznie korelował ze wzrostem ryzyka udaru [20]. Podobnie w badaniu INTERHEART dowiedziono bardziej istotnej korelacji między wzrostem ryzyka udaru

a stopniem nasilenia otyłości brzusznej ocenianej za pomocą WHR niż w przypadku stosowania jako parametru BMI [21].

Migrena

Migrena jest niezależnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu. Choruje na nią około 11% osób dorosłych — kobiety 2 razy częściej niż mężczyźni. Jedna trzecia chorych z migreną doświadcza aury przed lub w czasie bólu głowy [22]. Badaniem *The Stroke Prevention in Young Women Study* (SPYW) objęto 386 kobiet w wieku 15–49 lat z pierwszym udarem mózgu i 614-osobową grupę kontrolną dobraną odpowiednio pod względem etnicznym i wiekowym. Prawdopodobna migrena z aurą (PMVA, *probable migraine with visual aura*) była znaczącym czynnikiem ryzyka udaru u kobiet bez dodatniego wywiadu w kierunku nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i zawału serca w porównaniu z kobietami bez migreny. U pacjentek z PMVA wykazano 1,5 razy wyższe ryzyko udaru niedokrwinnego niż u kobiet bez migreny. U kobiet z migreną palących tytoń i przyjmujących doustne leki antykoncepcyjne ryzyko udaru było 7-krotnie wyższe. Nie zaobserwowano związku między występowaniem udaru a prawdopodobną migreną bez aury. Badano także wpływ nasilenia objawów migreny, częstości napadów oraz czasu trwania choroby na występowanie udaru u kobiet z PMVA. Cięższe napady PMVA nie zwiększały ryzyka udaru. Natomiast u kobiet, u których PMVA występowała częściej niż 12 razy w roku, ryzyko udaru było wyższe. Kobiety, które zachorowały na PMVA w czasie ostatniego roku, cechowało 6,7 razy wyższe ryzyko udaru niż kobiety bez migreny [23].

W dużym populacyjnym badaniu przeprowadzonym przez Bigal i wsp. [24] uczestniczyło 6102 chorych z migreną i 5243 osób z grupy kontrolnej. Wykazano, że ogólnie migrena i migrena z aurą były nie tylko czynnikami ryzyka udaru mózgu, ale także zawału serca i chromania przestankowego. Ogólnie migrena powodowała 1,5-krotny wzrost ryzyka udaru, 2,2-krotny wzrost ryzyka zawału serca oraz 2,69-krotny wzrost ryzyka chromania przestankowego. Migrena bez aury była związana z zawałem serca i chromaniem przestankowym, ale nie z udarem. Wśród osób z migreną z aurą wzrost ryzyka udaru obserwowano u chorych powyżej 30. roku życia niezależnie od płci. U chorych z migreną z aurą i bez aury częściej niż w grupie kontrolnej stwierdzano obecność czynników ryzyka chorób układu sercowo-

-naczyniowego — nadciśnienia tętniczego (33,1% v. 27,5%; ryzyko 1,4), cukrzycy (12,6% v. 9,4%; ryzyko 1,4) i podwyższonego stężenia cholesterolu (32,7% v. 25,6%; ryzyko 1,4) [24].

W populacyjnym badaniu *The Age Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study* przeprowadzonym w grupie 4689 chorych (kobiety stanowiły 57%) oceniano, czy migrena, a zwłaszcza migrena z aurą, u osób w średnim wieku zwiększa ryzyko występowania zawałów mózgu w późnym okresie życia. Dowiedziono, że stwierdzenie migreny z aurą w średnim wieku wiązało się z występowaniem w starszym wieku ognisk zawałowych w mózdzku w badaniu rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*). Ta zależność była statystycznie znamienna tylko u kobiet [22].

Czynniki ryzyka specyficzne dla kobiet

U kobiet występują specyficzne czynniki ryzyka związane ze zmieniającym się w różnych okresach życia stężeniem estrogenów.

Doustna antykoncepcja

Estrogeny zwiększają ryzyko udaru. Wpływają między innymi na układ krążenia, układ krzepnięcia i fibrynolizy oraz gospodarkę węglowodanową. U kobiet stosujących doustną antykoncepcję obserwuje się wzrost ciśnienia tętniczego, zmianę metabolizmu glukozy i lipidów, zmiany w układzie krzepnięcia i fibrynolizy [25]. Ryzyko udaru wzrasta w przypadku stosowania większej dawki estrogenu — powyżej 50 µg. Estrogeny przyjmowane w mniejszej dawce powodują niższy wzrost ryzyka wystąpienia udaru niedokrwienne i krwotocznego [26, 27]. Stosowanie doustnej antykoncepcji u kobiet z migreną, nadciśnieniem tętniczym i palących tytoń prowadzi do zwiększenia ryzyka wystąpienia udaru [28].

Uważa się, że u kobiet z podwyższonym ryzykiem udaru mózgu, palących tytoń, z nadciśnieniem tętniczym i migreną należy rozważyć inną metodę antykoncepcji [29, 30].

Ciąża i połóg

U kobiet w ciąży (między 15. a 39. rż.) obserwuje się 13-krotny wzrost ryzyka wystąpienia udaru w porównaniu z kobietami niebędącymi w ciąży [31]. U kobiet w okresie rozrodczym 35% udarów występuje w okresie ciąży [32]. Podczas ciąży, a zwłaszcza w jej III trymestrze, zachodzą zmiany w układzie krzepnięcia i fibrynolizy prowadzące do wystąpienia stanu nadkrzepliwości. Wzrastają

stężenia fibrynogenu i czynników krzepnięcia VII, IX i XI, a także maleje aktywność antytrombiny III. Zmiany w układzie hemostazy sprzyjają występowaniu zawałów tętniczych i zakrzepicy żyłnej. Zawały tętnicze stanowią 60–80% udarów niedokrwienych u kobiet w ciąży i występują przede wszystkim w II i III trymestrze ciąży [31]. Udary żyłne najczęściej obserwuje się w 1. tygodniu połogu. Ponadto do przyczyn udarów specyficznych dla ciąży i połogu należą: zator paradoksalny z kończyn dolnych lub żył miednicy małej, rozwarstwienie tętnicy szyjnej, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe [33]. W czasie ciąży ryzyko udaru wzrasta szczególnie u kobiet z chorobami hematologicznymi, na przykład anemią sierpowatą, zespołem antyfosfolipidowym, trombofilią, wcześniej rozpoznany nadciśnieniem tętniczym [33].

Rzadką przyczyną udaru u kobiet w okresie połogu bywa poporodowa angiopatia mózgowa. W angiografii mózgowej obserwuje się odcinkowe zwężenie naczyń mózgowych, prawdopodobnie spowodowane stosowaniem leków powodujących skurcz naczyń — ergotaminy czy bromokryptyny. Podobne zmiany zdarzają się u narkomanów i po przyjęciu amfetaminy. Szybka poprawa neurologiczna i wycofywanie się zmian angiograficznych przemawiają raczej za przemijającym skurczem naczyń niż ich procesem zapalnym. W leczeniu stosuje się preparaty przeciwkrzepliwe i steroidy [34].

Menopauza i hormonalna terapia zastępcza

W okresie menopauzy zmniejsza się wydzielanie estrogenów, co jest przyczyną zmian w tkankach mających receptory estrogenowe. W organizmie kobiety dochodzi do zmian metabolicznych, nazywanych metabolicznym zespołem pomenopauzalnym. Obniżenie stężenia estrogenów sprzyja rozwojowi miażdżycy, dochodzi do zmniejszenia wrażliwości na insulinę, obserwuje się tendencję do androidalnego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, obniża się stężenie globuliny wiążącej hormony płciowe. Insulinooporność i hiperinsulinemia doprowadzają do wystąpienia miażdżycorodnych zaburzeń gospodarki lipidowej; obniża się stężenie cholesterolu frakcji HDL, a wzrastają stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*), triglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz lipoproteiny a. Obserwuje się tendencję prozakrzepową spowodowaną wzrostem stężeń czynnika VII i fibrynogenu oraz zwiększeniem aktywności inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activa-*

tor inhibitor 1) i agregacji płytek krwi. Zmniejsza się przepływ naczyniowy. Hiperinsulinemia, nasilając resorpcję zwrotną sodu w nerkach, pobudza współczulny układ nerwowy i powoduje wzrost aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron, co skutkuje wzrostem ciśnienia tętniczego [35].

Przez wiele lat uważano, że terapia hormonalna stosowana u kobiet po menopauzie działa ochronnie na układ sercowo-naczyniowy. Hipoteza ta nie potwierdziła się, choć wciąż budzi wiele kontrowersji. W 1998 roku opublikowano wyniki badania *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* [36], w którym oceniano wpływ stosowania estrogenów z octanem medroksyprogesteronu w prewencji wtórnej u kobiet z rozpoznaną chorobą wieńcową. Po 4 latach obserwacji nie stwierdzono różnicy w zakresie występowania zawału serca lub choroby wieńcowej w grupie leczonej w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [36]. W 2000 roku ukazały się wyniki badania *Estrogen Replacement and Atherosclerosis* [37]. Włączono do niego kobiety z angiograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową, u których zastosowano estrogeny, estrogeny z octanem medroksyprogesteronu lub placebo. W badaniu nie wykazano korzystnego wpływu na układ krążenia estrogenu stosowanego w monoterapii lub w terapii skojarzonej z octanem medroksyprogesteronu [37]. W 2001 roku przedstawiono wyniki badania *Women's Estrogen for Stroke Trial* [38], w którym oceniano stosowanie terapii estrogenami we wtórnej prewencji udaru mózgu. Pacjentki po świeżym udarze mózgu lub przemijającym epizodzie niedokrwiennym (TIA, *transient ischaemic attack*) włączano do grupy leczonej estrogenami lub otrzymującej placebo. U kobiet przyjmujących estrogeny stwierdzono wyższe ryzyko wystąpienia udaru zakończonego zgonem, a u tych, które przeżyły udar, deficyt neurologiczny był nieznacznie większy niż w grupie przyjmującej placebo [38]. Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA, *American Heart Association*) z 2001 roku [35] hormonalna terapia zastępcza (HTZ) nie powinna być stosowana u kobiet po menopauzie we wtórnej prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego. U kobiet, które przeżyły zawał lub udar mózgu, należy zaniechać dalszego leczenia hormonalnego [35]. W 2002 roku ukazały się wyniki badania HERS II [39], w którym również nie potwierdzono korzystnego wpływu HTZ na występowanie zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego u kobiet z chorobą wieńcową.

Podsumowanie

Niektóre z czynników ryzyka są specyficzne dla kobiet lub częściej występują u płci żeńskiej. Zróżnicowane występowanie czynników ryzyka udaru mózgu u obu płci ma ważny wpływ na przebieg kliniczny choroby i rokowanie. Uwzględnienie tych różnic jest istotne w trakcie postępowania terapeutycznego u chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Seshadri S., Beiser A., Kelly-Hayes M. wsp. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke* 2006; 37: 345–350.
2. Di Carlo A., Lamassa M., Baldereschi M. i wsp. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3 month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke* 2003; 34: 1114–1119.
3. Niewada M., Kobayashi A., Sandercock P.A.G. i wsp. Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17,370 patients with confirmed Ischaemic Stroke in the International Stroke Trial. *Neuroepidemiology* 2005; 24: 123–128.
4. Ryglewicz D. Epidemiologia udarów mózgu w prospektywnych badaniach populacyjnych, Warszawa, 1991–1992. *Neur. Neurochir. Pol.* 1994; 28: supl. 1.
5. Jędrzejowska H., Królikiewicz-Ściborowska H., Łysakowska K. Niektóre zagadnienia epidemiologiczne i kliniczne niedokrwiennych udarów mózgu. *Pol. Tyg. Lek.* 1990; 45: 543–548.
6. Eaker E.D., Chesebro J.H., Sacks F.M. i wsp. Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993; 88: 1999–2009.
7. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. i wsp. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946–952.
8. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch. Intern. Med.* 1987; 147: 1561–1564.
9. Wolf P.A., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Kannel W.B. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 312–318.
10. Wiszniewska M., Kobayashi A., Milewska D., Szych Z., Członkowska A. Różnice pomiędzy czynnikami ryzyka u mężczyzn i kobiet z udarem niedokrwiennym mózgu w różnym wieku. *Post. Psych. Neurol.* 2006; 15: 7–10.
11. Steger C., Pratter A., Martinek-Bregel M. i wsp. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1734–1740.
12. Fox C.S., Pencina M.J., Meigs J.B. i wsp. trends in the incidence of type 2 diabetes mellitus from the 1970s to the 1990s. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2006; 113: 2914–2918.
13. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiologia Pol.* 2004; 61: (supl. 4): 5–26.
14. Almdal T., Scharling H., Jensen J.S., Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death. A population-based study of 13000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1422–1426.
15. Zhang H., Cui J., Zhang C. Emerging role of adipokines as mediators in atherosclerosis. *World J. Cardiol.* 2010; 2: 370–376.
16. Hanefeld M., Koehler C., Gallo S., Benke I., Ott P. Impact of the individual components of the metabolic syndrome and their different combinations on the prevalence of atherosclerotic vascular disease in type 2 diabetes: the Diabetes in Germany (DIG) study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2007; 6: 13 [dostępne on-line doi:10.1186/1475-2840-6-13].
17. Iglseider B., Cip P., Malaimare L., Ladurner G., Paulweber B. The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. *Stroke* 2005; 36: 1212–1217.
18. Sieradzki J. Cukrzyca i zespół metaboliczny. W: Szczekliki A. (red.). *Choroby wewnętrzne. Tom I. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2005: 1214–1215.
19. Towfighi A., Zheng L., Ovbiagele B. Weight of the obesity epidemic. Rising stroke rates among middle-aged women in the United States. *Stroke* 2010; 41: 1371–1375.
20. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L.; INTERSTROKE Investigators. Risk factors for ischemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376: 112–123.

21. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. i wsp.; on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952.
22. Scher A.I., Gudmundsson L.S., Sigurdsson S. i wsp. Migraine headache in middle-age and late brain infarcts: the age gene/environment susceptibility — Reykjavik Study. *JAMA* 2009; 301: 2563–2570.
23. MacClellan L.R., Giles W., Cole J. i wsp. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke. The Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke* 2007; 38: 2438–2445.
24. Bigal M.E., Kurth T., Santanello N. i wsp. Migraine and cardiovascular disease. A population-based study. *Neurology* 2010; 74: 628–635.
25. Stadlev B.V. Oral contraceptives and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305: 612–618.
26. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Ischemic stroke and combined oral contraceptives: results of international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996; 348: 498–505.
27. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996; 348: 505–510.
28. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. Oral contraceptives and stroke in young women. Associated risk factors. *JAMA* 1975; 231: 718–722.
29. Tanis B.C., van Den Bosch M.A.A.J., Kemmeren J.M. i wsp. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1787–1793.
30. Heinemann L.A.J., Lewis M.A., Thorogood M. i wsp. Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: results from international study on oral contraceptives and health of young women. *BMJ* 1997; 315: 1502–1504.
31. Wiebers D.O. Ischemic cerebrovascular complications of pregnancy. *Arch. Neurol.* 1985; 42: 1106–1113.
32. Jennett W.B., Cross J.N. Influence of pregnancy and oral contraceptives on the incidence of strokes in women of childbearing age. *Lancet* 1967; 1: 1019–1023.
33. Bushnell C.D. Stroke and the female brain. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2008; 4: 22–33.
34. Ursell M.R., Marras C.L., Farb R. i wsp. Recurrent intracranial hemorrhage due to postpartum cerebral angiopathy. Implications for management. *Stroke* 1998; 29: 1995–1999.
35. Mosca L., Collins P., Herrington D.M. i wsp. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 499–503.
36. Brass L.M. Hormone replacement therapy and stroke: clinical trials review. *Stroke* 2004; 35: 2644–2647.
37. Herrington D.M., Reboussin D.M., Brosnihan K.B. i wsp. Effect of estrogen replacement on the progression of the coronary artery atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 522–529.
38. Viscoli C.M., Brass L.M., Kernan W.N. i wsp. A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1243–1249.
39. Grady D., Herrington D., Bittner V. i wsp. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II) *JAMA* 2002; 288: 49–57.