

Питание и профилактика инсульта: обзор литературы

Гурарий Н. М., врач-невролог высшей категории, МО «Новая больница», г. Екатеринбург;
Лебедева Е. Р., д.м.н., врач-невролог высшей категории, МО «Новая больница»,
кафедра СМП Уральской государственной медицинской академии, г. Екатеринбург

Nutrition and stroke prevention: review of literature

Gurariy N.M., Lebedeva E.R.

Резюме

Инсульт является одной из самых распространенных причин заболеваемости, инвалидности и смертности. Диета - важный модифицируемый фактор снижения риска развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). К оптимальным диетическим привычкам для профилактики ОНМК относятся: употребление сырых овощей и фруктов, цельнозерновых, морской рыбы, чая, поливитаминов, продуктов с большим содержанием полиненасыщенных жирных кислот, ограничение пищи с высоким содержанием сахара и соли, умеренное употребление алкоголя.

Ключевые слова: диета, ишемический инсульт, профилактика инсульта, факторы риска

Summary

The stroke is a common cause of morbidity and mortality. Diet seems to be an important modified factor of reducing the risk of the stroke development. We consider the following factors to be the best diet practices of the strokes prevention: ingesting food abundant with fresh vegetables and fruits, cereal products, fish, tea, polyvitamins. Such factors also include ingesting products characterized with high content of polyunsaturated acids, reducing products and beverages with high content of sugar. Besides food low content of salt and alcohol moderation also make sense.

Key words: diet, stroke, strokes prevention, risk factors

Введение

Инсульт является распространенной причиной заболеваемости и смертности. Его частота в США составляет приблизительно 700 000 случаев в год, в России ежегодно возникает около 400 000 случаев инсультов [1]. Около 40% больных, перенесших инсульт, нуждаются в проведении активной реабилитации [2]. Затраты на жизнь одного пациента, перенесшего инсульт, составляют 100 000 долларов США, из которых 58% приходятся на затраты, обусловленные преждевременной смертностью и снижением работоспособности [3]. Питание - модифицируемый фактор снижения риска развития инсульта, которому до сих пор не уделялось должного внимания.

Диета ведет к снижению веса, холестерина и артериального давления, снижению концентрации биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции, уменьшению толщины комплекса интима - медиа (КИМ), нормализации гликемии [4]. Строгий контроль питания должен осуществляться у лиц с факторами риска развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК): с сахарным диабетом, ожирением, артериальной гипертензией, вредными привычками

(алкоголь, курение), с нарушением липидного обмена, с гипергомоцистеинемией, в старшей возрастной группе, у больных с анамнезом транзиторных ишемических атак, инсультов и инфарктов. В настоящее время известны следующие виды специальных диет, использующихся для профилактики инсульта:

1. Средиземноморская диета: предполагает употребление большого количества фруктов, овощей, зерновых, жирных сортов морской рыбы, полиненасыщенных жиров и растительных белков при умеренном употреблении алкоголя и резком ограничении красного мяса, сладостей и рафинированных продуктов. При соблюдении данной диеты риск развития инсульта и инфаркта снижается на 60% за 4 года [5].

2. DASH-диета (dietary approaches to stop hypertension): сочетание употребления фруктов, овощей и обезжиренных молочных продуктов при ограничении употребления соли. Снижает риск развития инсультов и инфарктов в долгосрочном периоде [6].

3. Prudent diet (благоразумная диета): в питании преобладают овощи, фрукты, бобовые и пищевые волокна. Употребление одной порции фруктов и овощей в день снижает риск инсульта на 6% [7].

К продуктам, потенциально опасным для развития ОНМК, требующим ограничения употребления, относятся:

1. Соль. Проведено исследование о взаимосвязи соли и артериального давления, в котором приняли участие 177 025 человек. Исследование показало, что упо-

Ответственный за ведение переписки -

Гурарий Наталья Михайловна,

E-mail: nata_gurarie@e1.ru

требление соли больше 5 грамм в сутки (неполная чайная ложка) увеличивает риск инсульта на 23% [8].

2. Насыщенные и транс-жиры. Потребление насыщенных жирных кислот связано с сердечно-сосудистыми факторами риска. Увеличение в рационе продуктов, содержащих насыщенные или транс-жиры, приводит к более высокому уровню холестерина, особенно липопротеинов низкой плотности [9].

3. Белый хлеб, выпечка и сладости. Употребление этих продуктов с высоким гликемическим индексом приводит к нарушению углеводного обмена и ожирению [10].

4. Энергетические напитки. Проведенное исследование с участием 6039 человек показало, что эти напитки увеличивают число сосудистых заболеваний из-за развития метаболического синдрома [11].

5. Рафинированные продукты. Эти продукты увеличивают риск ОНМК за счет ограничения поступления витаминов и микроэлементов и нарушения жирового и углеводного обмена. Установлена взаимосвязь между количеством потребляемого очищенного риса и увеличением числа инсультов при анкетировании 374 пациентов с ишемическими инсультами и 464 пациентов контрольной группы [12].

6. Фаст-фуд и переработанное мясо вызывают дислипотеидемию. Обнаружена устойчивая зависимость между частотой инсультов и количеством ресторанов быстрого питания. Проанализировано более 1,2 тыс. случаев ишемических инсультов в зависимости от места проживания пациентов и расположением закусочных. В районах с наибольшей концентрацией фаст-фудов частота инсультов была выше на 13%, появление в районе каждой новой закусочной способствовало увеличению частоты инсультов среди местного населения на 1% [13]. Фаст-фуд, переработанное мясо, жареные продукты, избыточное употребление соли, сахара и яиц при ограниченном употреблении сырых овощей и фруктов составляют так называемую «западную» диету, увеличивающую риск сердечно-сосудистых заболеваний на 30% и смертность от них [15, 16].

Оптимальные диетические привычки для профилактики инсульта включают:

1. Употребление пищи, богатой сырыми овощами и фруктами.

Эти продукты являются источниками различных нутриентов, включая витамины, минеральные элементы, пищевые волокна, флавоноиды, уменьшают артериальное давление и уровень гомоцистеина [17, 18, 19]. Диета, богатая овощами и фруктами, может снижать риск сердечно-сосудистых событий. Подтверждением этого являются 7 исследований, в которых приняли участие 90 513 мужчин, 141 536 женщин, среди которых зафиксировано 2955 инсультов. Исследования показали, что каждая дополнительная порция фруктов в день снижает риск инсультов на 11%, а употребление фруктов и овощей - на 5% [20]. Значительное уменьшение риска инсультов зафиксировано при употреблении овощей семейства крестоцветных (спаржа, брокколи, цветная капуста) и цитрусовых [21]. При прочих равных условиях овощи

и фрукты снижают риск инсультов у курящих пациентов [22] и смертность от инфарктов у мужчин [23]. Фрукты и овощи оказывают значимый положительный эффект на профилактику ишемических и геморрагических инсультов при употреблении не менее пяти порций в день [24].

2. Употребление цельнозерновых с высоким содержанием клетчатки. Эти продукты способствуют снижению уровня С-реактивного протеина-маркера развития атеросклероза и предиктора сердечно-сосудистых заболеваний на 38% и играют существенную роль в снижении веса при абдоминальном ожирении у лиц с метаболическим синдромом по сравнению с пациентами, которые использовали в пищу рафинированные зерновые продукты [25]. Результаты проспективного мультицентрового исследования, которое проводилось с 1989 по 2000 год и в котором приняли участие 3588 мужчин и женщин старше 65 лет, показали, что у пожилых людей употребление в пищу черного, ржаного хлеба грубого помола снижает риск развития инсульта и смерти от инфарктов на 21% [26]. У лиц, употребляющих цельнозерновые продукты ежедневно, вероятность развития сердечно-сосудистой патологии ниже на 20-40% по сравнению с пациентами, которые употребляют их редко [27]. Употребление трех порций цельнозерновых в день снижает риск сосудистых катастроф на 25% за счет нормализации артериального давления [28]. Уникальным источником пищевых волокон является современный лекарственный препарат мукофальк, производимый из оболочки семян подорожника.

3. Употребление в пищу продуктов с большим содержанием полиненасыщенных и омега-3 жирных кислот. К этим продуктам относятся соя, рыба, растительные масла. В некоторых исследованиях показано, что уменьшение потребления соевых продуктов коррелирует с увеличением случаев субарахноидальных кровоизлияний в Японии [29]. Употребление в пищу соевых бобов, тофу и соевого молока уменьшает частоту ишемических инсультов в Китае, увеличение количества потребляемой сои на 1 грамм в неделю уменьшает риск инсульта на 0,2% [30]. При употреблении рыбы среди пожилых пациентов отмечено снижение риска ишемического инсульта: на 27% при употреблении рыбы 1-4 раза в неделю и на 30% при употреблении рыбы 5 раз в неделю [31]. Употребление жареной рыбы увеличивает риск ишемических инсультов на 44%. Зависимости между употреблением рыбы и частотой геморрагических инсультов не выявлено. Все эти результаты продемонстрированы в исследовании с участием 4775 человек старше 65 лет, не имеющих в анамнезе инсультов на момент начала исследования [31]. Даже употребление рыбы от 1 до 3 раз в месяц снижает риск инсультов [32]. Среди женщин, перенесших ишемические лакунарные и тромботические инсульты и принимавших аспирин нерегулярно, вероятность повторных инсультов была ниже при употреблении рыбы и полиненасыщенных жирных кислот чаще 2 раз в неделю, зависимости при геморрагических инсультах не прослеживается, в данном исследовании принимали участие 79839 женщин с 1980 по 1994 год [33].

К продуктам, содержащим полиненасыщенные

жирные кислоты относятся также орехи. Они содержат витамины А, В, Е, С, железо, карнитин, магний, фосфор, калий, кальций, аминокислоты и положительно влияют на обмен холестерина, тем самым уменьшая риск цереброваскулярных событий [34, 35].

4. Регулярное употребление чая и кофе. Мета-анализ 9 исследований, включающих 194 965 человек, среди которых 4378 с инсультами свидетельствует, что употребление черного и зеленого чая не менее 3 чашек в день снижает риск ишемического инсульта на 21% по сравнению с теми, кто употребляет менее 1 чашки в день [36]. Привычка выпивать хотя бы 1 чашку чая в неделю ассоциируется со снижением риска ишемического инсульта по сравнению с теми, кто употребляет его реже или вообще не употребляет, значительное снижение риска кардиоваскулярных событий наблюдается у людей, употребляющих зеленый чай или оолонг в количестве 2 чашек ежедневно. Данное исследование проведено в южном Китае в 2007-2008 годах среди 374 больных с ОНМК и 464 человек контрольной группы, средний возраст составил 69 лет [37].

Кофе снижает риск развития инфаркта головного мозга у мужчин независимо от наличия известных факторов риска развития сосудистых заболеваний. Проанализированы данные о 26 556 курящих мужчинах в возрасте от 50 до 69 лет. Риск развития инфаркта головного мозга в подгруппе мужчин, выпивающих 8 или более чашек кофе в сутки по сравнению с теми, кто выпивал менее 2 чашек в сутки, составил 0,77 (95% ДИ от 0,66 до 0,90; $p < 0,001$) [38]. Длительное употребление кофе не связано с повышенным риском развития инсульта у женщин, напротив, оно незначительно его снижает: в исследовании участвовало 83 076 человек с 1980 по 2004 год [39].

5. Умеренное употребление алкоголя. Злоупотребление алкоголем увеличивает риск ишемического инсульта [40], ведет к возрастанию риска внутримозговых и субарахноидальных кровоизлияний [41]. Положительные эффекты умеренного употребления красного вина связаны с увеличением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и антитромботической активности, однако употребление алкоголя повышает уровень артериального давления, что приводит к увеличению риска кардиоваскулярных событий в течение 10 лет на 4,56%. Проведено исследование с участием 5 769 человек в возрасте 35-75 лет, в котором приняли участие лица, не употребляющие алкоголь, а также лица, употребляющие алкоголь с различной частотой. Исследование показало, что умеренное потребление алкоголя ассоциировано с увеличением уровней ЛПВП, однако при этом повышается систолическое и диастолическое давление и увеличиваются триглицериды (с 1,17 до 1,42 ммоль/л). Повышение ЛПВП в большей степени ассоциировалось с увеличением потребления вина, а рост триглицеридов при употреблении пива и крепких алкогольных напитков [42]. При этом необходимо отметить, что даже умеренное употребление алкоголя увеличивает риск инсульта среди людей, имеющих аполипопротеин Е-4 (АpoE-4) генотип [43].

6. Употребление витаминов группы В, D, фолиевой

кислоты и поливитаминов. Данные литературы по этому вопросу противоречивы. Повышенный уровень гомоцистеина связан с риском развития каротидных стенозов и инсультов, увеличение его уровня связано с низким содержанием витаминов В и фолиевой кислоты (ФК). Американские рекомендации (the American Heart and Stroke Association) включают ежедневный прием 400мкг ФК, 2,4мкг витамина В12, 1,7мкг витамина В6 для пациентов с гипергомоцистеинемией [44]. ФК независимо от оказываемого эффекта на гомоцистеин снижает риск геморрагического инсульта и не влияет на риск ишемического инсульта. В12 не влияет на риск обеих разновидностей инсультов [45]. У мужчин, которые исходно не имеют сосудистых факторов риска, ФК и В12 снижают риск ишемического, но не геморрагического инсульта [46]. В исследовании VISP не удалось показать эффективность высоких доз витаминов по сравнению с низкими, но его результаты свидетельствуют об умеренном снижении относительного риска инсульта на 20% [47]. Применение витаминов группы В для предотвращения случаев повторного инсульта неэффективно. Результаты VITATOPS (VITamins TO Prevent Stroke) показали, что ежедневное применение ФК, В6 и В12 пациентами после перенесенного ОНМК безопасно, однако не имеет преимуществ по сравнению с плацебо в снижении частоты сосудистых событий [48]. Независимо от традиционных факторов риска снижение концентрации ФК в плазме ниже 513нмоль/л, а пиридоксина ниже 23,3 нмоль/л ведет к росту риска церебрального атеросклероза и инсульта [49].

7. Антиоксиданты. Продемонстрировано как позитивное, так и негативное влияние антиоксидантов на риск инсульта. Употребление витамина С ассоциировано со снижением риска внутримозговых кровоизлияний [50]. Высокое содержание в пище курительщиков витаминов Е и С уменьшает риск инсультов [51]. Витамин Е уменьшает риск инфарктов и инсультов у лиц с диабетом 2 типа и генотипом гаптоглобина Hp2-2[52]. В тоже время американские рекомендации (American Heart Association) не поддерживают использование витамина Е для предупреждения кардиоваскулярных заболеваний [53]. Добавление его в пищу может быть связано с увеличением инфарктов и геморрагических инсультов [54]. Витамины Е и С, добавленные в пищу, не уменьшают риск сердечно-сосудистых заболеваний [55]. Изучалось влияние антиоксидантов, назначавшихся для первичной и вторичной профилактики различных заболеваний на уровень смертности. При анализе 47 исследований, включавших почти 190 000 участников, прием антиоксидантов сопровождался значимым повышением уровня смертности, поэтому предпочтение в профилактике следует отдавать сбалансированной диете и физическим упражнениям [56]. Недостаточный прием витамина D ($p=0,011$) и низкий уровень 1,25-дигидрооксихолекальциферола ($p=0,0053$) являются важными прогностическими признаками инсульта [57]. Употребление витамина D с пищей в умеренных или высоких дозах уменьшает риск развития артериальной гипертензии и других цереброваскулярных заболеваний [58].

Кроме того, к полезным диетическим привычкам относятся следующие:

8. Ограничение использования насыщенных и транс-жиров
9. Ограничение продуктов и напитков с высоким содержанием сахара
10. Выбор продуктов и приготовление пищи с пониженным содержанием соли или без нее

Выводы

Диета является одним из самых простых и в то же время эффективных способов предупреждения развития и коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Проведенные за рубежом исследования с участием нескольких тысяч и десятков тысяч людей доказали, что диета является важным модифицируемым фактором, способным снизить риск развития инсульта. ■

Литература:

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics. 2004 Update. Dallas, TX: American Heart Association; 2004.
2. Hack W, Kaste M, Bogousslavsky J, Brainin M, Chamorro A, Lees K, et al. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16:311-337.
3. Taylor TN, Davis PH, Torner JC, Holmes J, Meyer JW, Jacobson MF. Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke* 1996; 27:1459-1466.
4. Shai I et al. Dietary Intervention to Reverse Carotid Atherosclerosis. *Circulation*. 2010;16; 121(10):1200-8.
5. Spence JD. Nutrition and stroke prevention. *Stroke*. 2006. Sep; 37 (9):2430-5.
6. Fung T.T. et al. Adherence to a DASH-style diet and risk of cardiovascular disease in women. *Archives of Internal Medicine*. 168: 713-720, 2008.
7. Joshipura, KJ, Ascherio, A, Manson, JE, et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999; 282:1233.
8. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2009 Nov 24;3397. doi: 10.1136/bmj.b4567.
9. Fung T.T. et al. Prospective Study of Major Dietary Patterns and Stroke Risk in Women. *Stroke* 2004;35;2014-2019.
10. Beulens JW, de Bruijne LM, Stolk RP, et al. High dietary glycemic load and glycemic index increase risk of cardiovascular disease among middle-aged women: a population-based follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:14-21.
11. Dhingra R, Sullivan L, Jacques P et al. Soft Drink Consumption and Risk of Developing Cardiometabolic Risk Factors and the Metabolic Syndrome in Middle-Aged Adults in the Community. *Circulation*, Jul 2007; 116: 480 - 488.
12. Liang W, Lee AH, Binns CW. White rice-based food consumption and ischemic stroke risk: a case-control study in southern China. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010 Nov-Dec;19(6):480-4.
13. Morgenstern LB, Escobar JD, Sánchez BN et al. Fast food and neighborhood stroke risk. *Ann Neurol*. 2009 Aug;66(2):165-70.
14. Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2010 Jun 1;121(21):2271-83.
15. Heidemann C, Schulze MB, Franco OH et al. Dietary Patterns and Risk of Mortality From Cardiovascular Disease, Cancer, and All Causes in a Prospective Cohort of Women. *Circulation*. 2008 Jul 15;118 (3): 230- 7.
16. Iqbal R, Anand S, Ounpuu S et al. Dietary Patterns and the Risk of Acute Myocardial Infarction in 52 Countries: Results of the INTERHEART Study. *Circulation*, Nov 2008; 118: 1929 - 1937. *Circulation*, Jul 2008; 118: 230 - 237.
17. Ding EL, Mozaffarian D. Optimal dietary habits for the prevention of stroke. *Semin Neurol* 2006 Feb;26(1):11-23.
18. Nijveldt RJ, van Nood. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr* 2001;74:418-25.
19. Bermejo LM, Aparicio A, Andriots P, Lypez-Sobaler AM, Ortega RM. The influence of fruit and vegetable intake on the nutritional status and plasma homocysteine levels of institutionalised elderly people. *Public Health Nutr*. 2007 Mar;10(3):266-72.
20. Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke. A meta-analysis of cohort studies. *NEUROLOGY* 2005;65:1193-1197.
21. Mizrahi A, Knekt P, Montonen J, Laaksonen MA, Heliovaara M, Järvinen R. Plant foods and the risk of cerebrovascular diseases: a potential protection of fruit consumption. *Br J Nutr*. 2009 Oct;102(7):1075-83.
22. Larsson SC, Männistö S, Virtanen MJ, Kontto J, Albanes D, Virtamo J. Dietary fiber and fiber-rich food intake in relation to risk of stroke in male smokers. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Aug;63(8):1016-24.
23. Mursu J, Voutilainen S, Nurmi T, Tuomainen TP, Kurl S, Salonen JT. Flavonoid intake and the risk of ischaemic stroke and CVD mortality in middle-aged Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Br J Nutr*. 2008 Oct;100(4):890-5.
24. He F.J. et al. *Lancet*. 2006 Jan 28;367(9560):320-6.
25. Katcher HI, Legro RS, Kunselman AR et al. The effects of a whole grain-enriched hypocaloric diet on cardiovascular disease risk factors in men and women with metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2008;87:79-90.
26. Mozaffarian D, Kumanyika SK, Lemaitre RN; et al. Cereal, Fruit, and Vegetable Fiber Intake and the Risk of Cardiovascular Disease in Elderly Individuals. *JAMA*. 2003; 289(13):1659-1666.
27. Flight I, Clifton P. Cereal grains and legumes in the prevention of coronary heart disease and stroke: a review of the literature. *Eur J Clin Nutr*. 2006 Oct;60(10):1145-59.
28. Tighe P, et al., 2010. Effect of increased consumption of whole-grain foods on blood pressure and other cardiovascular risk markers in healthy middle-aged persons: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2010 Oct;92(4):733-40.
29. Okamoto K, Horisawa R. The joint effect of oxidative stress and antioxidants on the risk of an aneurysmal rupture subarachnoid hemorrhage: a case-control study in Japan. *Ann Epidemiol*. 2007 May;17(5):359-63.
30. Liang W, Lee AH, Binns CW, Huang R, Hu D, Shao

- H. Soy Consumption Reduces Risk of Ischemic Stroke. *Ann Epidemiol.* 2007 May;17(5):359-63.
31. Mozaffarian D, MD, MPH et al. Fish Consumption and Stroke Risk in Elderly Individuals. *The Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med.* 2005;165:200-206.
 32. He K et al. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke.* 2004 Jul;35(7):1538-42.
 33. Iso H, Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA.* 2001 Jan 17;285(3):304-12.
 34. Wien M, et al, Almond consumption and cardiovascular risk factors in adults with prediabetes. *Nutr. J Am Coll Nutr.* 2010 Jun; 29(3):189-97.
 35. Tey SL, Brown RC, Chisholm AW, Delahunty CM, Gray AR, Williams SM. Effects of different forms of hazelnuts on blood lipids and α -tocopherol concentrations in mildly hypercholesterolemic individuals. *Eur J Clin Nutr.* 2010 Sep 29.
 36. Arab L, Liu W., Elashoff D. Green and Black Tea Consumption and Risk of Stroke. A Meta-Analysis. *Stroke* 2009; 40;1786-1792.
 37. Liang W., Lee AH, Binns CW, Huang R, Hu D, and Zhou Q. Tea Consumption and Ischemic Stroke Risk: A Case-Control Study in Southern China *Stroke* 2009;40;2480-2485.
 38. Larsson SC, Männistö S, Virtanen MJ, Kontto J. Coffee and Tea Consumption and Risk of Stroke Subtypes in Male Smokers. *Stroke* 2008;39;1681-1687.
 39. Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB, van Dam RM. Coffee consumption and risk of stroke in women. *Circulation.* 2009 Mar 3;119(8):1116-23.
 40. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009 May;7(5):499-506.
 41. Schwarz S, Wetterling T. Alcohol and stroke. Is moderate alcohol consumption protective. *Nervenarzt.* 2002 Aug;73(8):719-28.
 42. Rodondi N, et al. Alcohol drinking and cardiovascular risk in a population with high mean alcohol consumption. *Am J Cardiol.* 2009 Feb 1;103(3):361-8.
 43. Mukamal KJ et al. Alcohol use and risk of ischemic stroke among older adults: the cardiovascular health study. *Stroke.* 2005 Sep;36(9):1830-4.
 44. Selhub J. Public health significance of elevated homocysteine *Food Nutr. Bull.* 2008;29 (2 Suppl) :S:116-125.
 45. Van Guelpen B et al. Folate, vitamin B12, and risk of ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective, nested case-referent study of plasma concentrations and dietary intake. *Stroke.* 2005 Jul;36(7):1426-31.
 46. He K et al. Folate, vitamin B6, and B12 intakes in relation to risk of stroke among men. *Stroke.* 2004 Jan;35(1):169-74.
 47. Toole JF. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 May 12;291(18):219.
 48. VITATOPS Trial Study Group. *Int J Stroke.* 2007 May;2(2):144-50.
 49. Killian Robinson et al. Low Circulating Folate and Vitamin B6 Concentrations Risk Factors for Stroke, Peripheral Vascular Disease, and Coronary Artery Disease *Circulation.* 1998;97:437-443.
 50. Hirvonen T. Stroke. Intake of flavonoids, carotenoids, vitamins C and E, and risk of stroke in male smokers. *Stroke.* 2000 Oct;31(10):2301-6.
 51. Voko Z et al. Neurology. Dietary antioxidants and the risk of ischemic stroke: The Rotterdam Study. 2003 Nov 11;61(9):1273-5.
 52. Blum S et al. Pharmacogenomics. Vitamin E reduces cardiovascular disease in individuals with diabetes mellitus and the haptoglobin 2-2 genotype. 2010;11(5):675-84.
 53. Saremi A. Vitamin E and cardiovascular disease *Am J Ther.* 2010; 17(3): 56-65.
 54. Sesso HD et al. *JAMA.* Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. 2008;300(18):2123-33.
 55. Cook NR et al. A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch Intern Med.* 2007;167(15):1610-8.
 56. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud LL et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis *JAMA.* 2007; 297(8):842-857.
 57. Marniemi J. et al. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005;15(3):188-97.
 58. Pittas A.G., Chung M., Trikalinos T. et al. (2010) Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann. Intern. Med.,* 152(5): 307-314.