

Er højt indtag af grøntsager og frugt forbundet med nedsat risiko for cerebrovaskulær sygdom?

Sundhedschef Lars F. Ovesen

Hjerteforeningen, København

Resume

Evidensen for, at grøntsager og frugt nedsætter risikoen for cerebrovaskulær sygdom (CVD), bygger på ni kohorteundersøgelser, som alle har vist en risikoreduktion i gruppen med et højt indtag af grøntsager og/eller frugt i de bedst gennemførte undersøgelser med omkring 30%, sammenlignet med gruppen med lavt indtag. Mange af undersøgelserne har desuden påvist en dosis-respons-sammenhæng. Det vides ikke, om specifikke grøntsager og frugt eller særlige indholdsstoffer er specielt gavnlige. Et højt indtag af grøntsager og frugt bør derfor anbefales for at nedsætte risikoen for CVD.

Hvert år rammes godt 10.000 danskere af cerebrovaskulær sygdom (apoplexia cerebri = slagtilfælde, *stroke*). Det er hyppigst ældre mennesker, der rammes af en cerebrovaskulær sygdom (CVD), men omkring 15% er under 60 år. Op imod hver fjerde patient dør inden for det første år, og mange overlevende har svære handicap.

Et øget indtag af grove kornprodukter, grøntsager og frugt samt fisk og et nedsat indtag af mættet fedt samt sukker og salt nedsætter sygeligheden og dødeligheden af mange livsstilssygdomme. I forebyggelsen af livsstilssygdomme, herunder også CVD, har fokus primært været rettet mod et reduceret indtag af »faste« fedtstoffer (mættet fedt og transfedt i mejeriprodukter, margarine og kødprodukter) og et nedsat indtag af salt. Et øget indtag af grøntsager og frugt har i denne forbindelse ikke fået tilsvarende opmærksomhed til trods for, at denne fødevarergruppe er rig på en række bioaktive indholdsstoffer, der må formodes at kunne nedsætte risikoen for CVD.

I denne systematiske gennemgang fokuseres på den videnskabelige evidens for sammenhængen mellem indtaget af grøntsager og frugt og risikoen for CVD.

Materiale og metoder

I nærværende, systematiske gennemgang inkluderes prospektive undersøgelser, hvor indtaget af grøntsager og/eller frugt er målt kvantitativt (enten i form af hyppighed eller mængde), og hvor effektmålet er risikoen for CVD (I 60-I 64 i henhold til ICD 10 omfattende subaraknoidalblødning, intracerebral blødning, cerebralt infarkt og ikketypebestemt *stroke*). Undersøgelser af biologiske markører for indtaget af grøntsager og frugt, f.eks. blodets indhold af vitamin C eller β -karoten, er ikke inkluderet, da disse undersøgelser også omfatter personer med høje farmakologiske indtag af de pågældende markører,

og derfor ikke er et udtryk for indtaget af grøntsager og frugt. Undersøgelser af effekten på risikofaktorer for CVD, f.eks. blodtryk og serumkolesterol, er ikke søgt systematisk. Kun prospektive undersøgelser er medtaget. Prospektive undersøgelser er et bedre design end retrospektive case-kontrolundersøgelser, da risikoen er stor for, at personer med CVD vil rapportere deres indtag anderledes end raske (*recall bias*).

PubMed er anvendt som søgedatabase og søgeordene var: *diet, fruit, vegetables, cerebrovascular disorders, stroke og cardiovascular disease*. Databasesøgningen blev komplementeret med søgning i Cochrane-databasen og med mulige relevante studier fra referencelisten i de refererede artikler og i oversigtsartikler. Denne proces blev fortsat, indtil der ikke kom flere referencer frem. Relevante Cochrane-gennemgange, der omhandlede sammenhængen med grøntsager og frugt, kunne ikke identificeres.

Resultater

Der er ikke publiceret interventionsundersøgelser af effekten af øget indtag af grøntsager og frugt på risiko for CVD. I enkelte interventionsundersøgelser har man påvist, at et øget indtag af grøntsager og frugt kan forbedre risikofaktorer for CVD, f.eks. forbedre lipidprofilen og nedsætte blodtrykket [1-5]. Evidensen for, at grøntsager og frugt nedsætter risikoen for CVD, bygger derfor hovedsaglig på observationelle studier (**Tabel 1**).

Af ni kohorteundersøgelser med CVD som effektmål har man i fem undersøgelser beregnet risikoen for et samlet indtag af grøntsager og frugt [6-10], mens seks undersøgelser desuden eller kun har medtaget separate risikoberegninger for indtaget af grøntsager og frugt [8, 9, 11-14]. I alle studierne påvises en risikoreduktion i gruppen med højt indtag af grøntsager og/eller frugt sammenlignet med gruppen med lavt indtag, som i flere tilfælde er signifikant.

I de to metodologisk bedst gennemførte undersøgelser, en amerikansk undersøgelse baseret på poolede data fra Professionals' Follow-Up Study og Nurses' Health Study [9], og en dansk undersøgelse baseret på kohorten i undersøgelsen »Kost, Kræft og Helbred« [8], fandtes risikoreduktioner på omkring 30% i højeste indtagskvintil for grøntsager og frugt sammenlignet med laveste indtagskvintil. I begge undersøgelser var sammenhængen signifikant med indtaget af frugt, men ikke med indtaget af grøntsager. I de øvrige undersøgelser har man ikke fundet en entydig, stærkere sammenhæng med frugtindtaget end med grøntindtaget. Der er i de fleste undersøgelser en dosis-respons-sammenhæng mellem indtaget af grøntsager og frugt og risiko inden for de undersøgte indtagsintervaller, som varierer mellem 200 og 800 g (1. og 5. kvintil;

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Prospektive kohorteundersøgelser af sammenhængen mellem indtag af grøntsager og/eller frugt og risiko for cerebrovaskulær sygdom (CVD). HCVD: hæmorrhagisk CVD. ICVD: iskæmisk CVD. SAB: subaraknoidalblødning. BMI: *body mass index*. RR: relativ risiko. AMI: akut myokardieinfarkt.

Undersøgelse	Land	Antal; køn	Alder; opføl- ning	Cases	Metode	Indtagelse	Korrektionsfaktorer	RR (95% konfidensinterval); p for trend	Bemærkninger
<i>Gillman et al</i> [7]	USA	832; Mænd	45-65 år; 20 år	73 CVD 61 ICVD 14 HCVD (fatal+ ikke-fatal)	24-h recall Valideret?	Høj vs. lav kvartil Portioner pr. dag Grønt+frugt: >8 vs. <2	Alder, rygning, glu- koseintolerance, BMI, hypertrofisk venstre ventrikel, fysisk aktivitet, serumkolesterol, systolisk blodtryk samt indtag af ener- gi, fedt og alkohol	RR pr. tre portioner stigning i indtagelse CVD: Grønt+frugt: 0,75 (0,57-1,00) ICVD: Grønt+frugt: 0,75 (0,55-1,03) HCVD: Grønt+frugt: 0,64 (0,31-1,30)	Kartofler er inklud- eret CVD, og HCVD omfatter SAB Sammenhængen noget større for grønt sammenlignet med frugt
<i>Keli et al</i> [12]	Hol- land	552; Mænd	50-69 år; 15 år	42 CVD (fatal+ ikke-fatal)	Kosthistorisk interview. Indtag base- ret på tre interview i den fore- gående tiårsperiode	Høj vs. lav kvartil Gram pr. dag Grønt: ≥215,8 vs. <153,2 Frugt: ≥99,8 vs. <41	Alder, systolisk blod- tryk, serumkoleste- rol og rygning samt indtag af energi, alkohol og fisk	Grønt: 0,82 (0,35-1,94); p=0,60 Frugt: 0,52 (0,21-1,31); p=0,17	Primært formål: Undersøge sammen- hæng med indtag af flavonoider Juice er ikke inkl. Ingen sammenhæng med indtag af citrusfrugter CVD omfatter SAB
<i>Joshi et al</i> (Nurses' Health Study) [9]	USA	75.596; Kvinder	34-59 år; 14 år	366 ICVD (fatal+ ikke-fatal)	Frekvens Indtag regi- streret flere gange i løbet af opføl- ningstiden	Høj vs. lav kvartil Portioner pr. dag Grønt+frugt: 10,15 vs. 2,93 Grønt: 6,21 vs. 1,60 Frugt: 4,54 vs. 0,86	Alder, rygning, AMI i familien, BMI, ind- tag af multivitaminer og vitamin E, fysisk aktivitet, indtag af aspirin, og hos kvin- der hormoner, hyper- tension og hyper- kolesterolemie samt indtag af energi og alkohol	(Pooled data) Grønt+frugt: 0,69 (0,52-0,92) Grønt: 0,90 (0,69-1,18) Frugt: 0,69 (0,52-0,91) RR pr. portion stigning i indtagelse (pooled data) Grønt+frugt: 0,94 (0,90-0,99) Grønt: 0,96 (0,89-1,04) Frugt: 0,89 (0,82-0,97)	Kartofler og bælg- planter ikke inkl. Invers sammenhæng med indtag af ci- trusfrugter og juice, korsblomstrede grøntsager og grønne bladgrønt- sager Ingen sammenhæng med indtag af kar- tofler og bælgplan- ter
<i>Joshi et al</i> (Profes- sionals' Follow-up Study) [9]		38.683; Mænd	40-75 år; 8 år	204 ICVD (fatal+ ikke-fatal)		Høj vs. lav kvartil Portioner pr. dag Grønt+frugt: 9,15 vs. 2,54 Grønt: 5,37 vs. 1,36 Frugt: 4,33 vs. 0,72			
<i>Hirvonen et al</i> [11]	Fin- land	26.497; Mænd	50-69 år; 6 år	736 ICVD 95 HCVD 83 SAB (fatal+ ikke-fatal)	Frekvens Valideret?	Høj vs. lav kvartil Gram pr. dag Grønt: >142 vs. <59 Frugt: >120 vs. <32	Alder, behandlings- gruppe, blodtryk, serumkolesterol, serum-HDL-koleste- rol, BMI, rygevaner, diabetes og koronar hjertesygdom i fami- lien samt indtag af energi og alkohol	ICVD Grønt: 0,71 (0,57-0,87); p=0,001 Frugt: 0,96 (0,78-1,18); p=0,73 HCVD Grønt: 0,53 (0,27-1,02); p=0,04 Frugt: 0,43 (0,22-0,81); p=0,03 SAB Grønt: 0,57 (0,28-1,17); p=0,21 Frugt: 1,17 (0,65-2,13); p=0,31	Primært formål: undersøge sammen- hængen med indtag af antioxidanter Bær ikke inkluderet i frugtgruppen Ingen sammenhæng med indtag af bær, vin eller te Randomiseret inter- ventionsstudie, kun rygere er inkluderet
<i>Yokoyama et al</i> [14]	Ja- pan	2.121; Mænd+ kvinder	≥40 år; 20 år	196 CVD 109 ICVD 54 HCVD (fatal+ ikke-fatal)	Frekvens Valideret?	6-7 gange vs. 0-2 gange om ugen Kun indtagshyp- pighed opgivet	Alder, køn, middel- blodtryk, serumkole- sterol, BMI, atrie- flimren, behandling med antihyperten- siva, tilstedeværelse af iskæmisk hjerte- sygdom, fysisk akti- vitet, rygning og ind- tag af alkohol	CVD Grønt: 0,46 (0,23-0,92); p=0,027 Frugt: 0,85 (0,58-1,23); p=0,426 ICVD Grønt: 0,56 (0,20-1,56); p=0,157 Frugt: 0,68 (0,41-1,12); p=0,142 HCVD Grønt: 0,51 (0,12-2,18); p=0,562 Frugt: 0,92 (0,46-1,85); p=0,978	Primært formål: undersøge sammen- hængen med blod- koncentration af vitamin, CVD og HCVD inkluderer SAB

fortsættes næste side

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Fortsat fra forrige side

Undersøgelse	Land	Antal; køn	Alder; opfølg- ning	Cases	Metode	Indtagelse	Korrektionsfaktorer	Relativ risiko (95% konfidens-interval); p for trend	Bemærkninger
Bazzano et al [6]	USA	9.608; Mænd + kvinder	25-74 år; 19 år	888 CVD (fatal+ ikke-fatal)	Frekvens Valideret	≥3 gange vs. <1 gang om dagen Kun indtagshyp- pighed opgivet	Alder, køn, race, anamnese med dia- betes, fysisk aktivitet, uddannelse, rygning, BMI, serumkolesterol og blodtryk samt ind- tag af energi, alkohol, kød, fjerkræ, fisk og vitamintilskud	CVD Grønt+frugt: 0,80 (0,60-1,06)	CVD inkluderer SAB
Johnsen et al [8]	Dan- mark	54.506 Mænd+ kvinder	50-64 år; 3,09 år	266 ICVD (fatal+ ikke-fatal)	Frekvens	Høj vs. lav kvintil Gram pr. dag Grønt+frugt: 673 vs. 147 Grønt: 312 vs. 66 Frukt: 423 vs. 41	Køn, rygning, systo- lisk og diastolisk blodtryk, serumkole- sterol, diabetes, BMI, fysisk aktivitet, uddannelse samt indtag af energi, rødt kød, n-3 fler- umættede fedtsyrer og alkohol	Grønt+frugt: 0,72 (0,47-1,12); p=0,04 Grønt: 1,00 (0,66-1,53); p=0,57 Frukt: 0,60 (0,38-0,95); p=0,02	Invers sammen- hæng med indtag af citrusfrugt Ingen sammenhæng med indtag af blad- grøntsager, frugt- grøntsager, rodfrug- ter (ekskl. kartofler), korsblomstrede grøntsager, svampe, løggrøntsager, stilk- grøntsager, anden frugt (end citrus) og juice
Steffen et al [10]	USA	11.940 Mænd+ Kvinder	45-64 år; 11 år	214 ICVD (fatal+ ikke-fatal)	Frekvens Indtag gen- taget en gang i løbet af opfølg- ningsperio- den	Høj vs. lav kvintil Portioner pr. dag Grønt+frugt: 7,5 vs. 1,5	Alder, race, køn, uddannelse, rygning, hormonbehandling, BMI, talje-hofte-ratio, systolisk blodtryk, behandling med anti- hypertensiva samt indtag af energi og alkohol	Grønt+frugt: 0,94 (0,54-1,63); p=0,40	
Sauvagat et al [13]	Ja- pan	38.437 Mænd+ kvinder	34- 103 år; 18 år	1.926 CVD 920 ICVD 453 HCVD (fatal)	Frekvens	Daglig vs. 0-1 gang om ugen Kun indtagshyppig- hed opgivet	Alder, rygevaner, stråledosis, by, BMI, uddannelse, anam- nese med hyperten- sion, AMI, diabetes samt indtag af alko- hol og animalske fødevarer	CVD; mænd Grønt: 0,77 (0,62-0,95); p=0,0113 Frukt: 0,65 (0,53-0,80); p=0,0001 ICVD; mænd Grønt: 0,68 (0,50-0,94); p=0,0223 Frukt: 0,63 (0,47-0,83); p=0,0012 HCVD; mænd Grønt: 0,90 (0,58-1,40); p=0,4665 Frukt: 0,63 (0,41-0,97); p=0,0381 CVD; kvinder Grønt: 0,81 (0,68-0,96); p=0,0125 Frukt: 0,75 (0,64-0,88); p=0,0001 ICVD; kvinder Grønt: 0,70 (0,55-0,90); p=0,0054 Frukt: 0,77 (0,61-0,96); p=0,0175 HCVD; kvinder Grønt: 0,85 (0,60-1,19); p=0,3367 Frukt: 0,68 (0,49-0,94); p=0,0046	Frekvensskemaet kun spørgsmål om indtaget af grønne og gule grøntsager og total frugt CVD inkluderer SAB og andre cerebrova- skulære sygdomme

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

median: 400-500) om dagen (inkl. juice) i USA, noget højere end indtaget i Danmark (2000/2001) på mellem 200 og 500 g (median 400 g) om dagen. I den amerikanske undersøgelse har man beregnet, at risikoen for iskæmisk cerebrovaskulær sygdom (ICVD) nedsættes med 6%, hver gang indtaget af grøntsager og frugt øges med en portion (80 g). I den danske undersøgelse fandt man, at hos personer med et indtag af grøntsager og frugt svarende til anbefalingen (>600 g om dagen; denne mængde indtages kun hos 12% af den voksne danske befolkning) var risikoreduktionen for ICVD 47%.

I tre studier oplyses kun om sammenhængen med ICVD [8-10], mens fire studier også oplyser data for sammenhæng med hæmorrhagisk cerebrovaskulær sygdom (HCVD) [7, 11, 13, 14]. Den inverse sammenhæng mellem indtaget af grøntsager og frugt og risiko synes at være til stede både for iskæmi og for hæmorrhagi. Kun i en undersøgelse oplyses man data for sammenhængen med subaraknoidalblødning [11] - i de øvrige undersøgelser er subaraknoidalblødning inkluderet i total CVD.

Der kan ikke konkluderes på en eventuel sammenhæng mellem indtaget af specifikke grøntsager og frugt og risiko for CVD, som kun er undersøgt i få undersøgelser.

Diskussion

Denne systematiske gennemgang viser en konsistent sammenhæng mellem en kost med et højt indhold af grøntsager og frugt og nedsat risiko for CVD.

Der er påvist flere uafhængige modificerbare risikofaktorer for CVD, bl.a. forhøjet blodtryk, dyslipidæmi, rygning, fysisk inaktivitet, abdominal fedme, diabetes og excessivt alkoholindtag [15]. Det er således vist, at risikoen for ICVD og HCVD er direkte forbundet med højden af det diastoliske og systoliske blodtryk [16], og at medikamentel, antihypertensiv behandling nedsætter risikoen [17] i stigende grad med tiltagende blodtryksenkning [18]. Højt totalcholesterol og *low density lipoprotein* (LDL)-cholesterol samt lavt *high density protein* (HDL)-cholesterol er forbundet med øget risiko for ICVD [19], og behandling med statiner nedsætter risikoen [20].

Det er især virkningen på blodtryk og lipidprofil, der er lagt til grund for en forklaring af virkningen af grøntsager og frugt på risikoen for CVD. I interventionsstudier har det vist sig, at et øget indtag af grøntsager og frugt, herunder et indtag af rent vegetabiliske diæter, fører til en forbedret lipidprofil [2, 3] og nedsat blodtryk [1, 4, 5].

Denne gennemgang har vist en, i flere undersøgelser statistisk signifikant, nedsat risiko for såvel ICVD som HCVD ved et højt indtag af grøntsager og/eller frugt. Det er formentlig et udtryk for, at de risikofaktorer, der især påvirkes af kostsammensætningen, ikke har en klar og entydig sammenhæng med denne patologiske opdeling af CVD.

Grøntsager og frugt har et højt indhold af karotenoider, vitamin C, folat, kostfibre, flavonoider, kalium og magnesium, som alle kan ses som mulige årsager til den lavere risiko for CVD ved et højt indtag af grøntsager og frugt. Vitamin C, ka-

Højt indtag af grøntsager og frugt er ledsaget af en nedsat risiko for cerebrovaskulær sygdom på omkring 30% i grupper med højeste indtag sammenlignet med risikoen i grupper med laveste indtag.

Det er ikke muligt at udpege særlige grøntsager eller frugter eller særlige indholdsstoffer, som er specielt effektive.

Den fundne dosis-respons-sammenhæng betyder, at selv en mindre øgning i indtaget kan nedsætte risiko for cerebrovaskulær sygdom.

rotenoider og flavonoider er antioxidanter, som kan hæmme oxidationen af LDL-cholesterol [21], og derved forsinke udviklingen af aterosklerose [22]. Folat eller lavt homocystein i blodet, i forbindelse med et øget folatindtag, kan bedre funktionen af karendothelet [23, 24]. Vandopløselige kostfibre kan nedsætte total- og LDL-cholesterol og kan bedre glukoseomsætningen [25]. Kalium og magnesium kan nedsætte blodtrykket [26, 27], og kalium kan desuden nedsætte blodpladeaggregation samt migration og proliferation af glatte muskelceller i karvæggen [28].

I velgennemførte kohorteundersøgelser har der imidlertid ikke vist sig en overbevisende sammenhæng mellem indtaget af enkelt næringsstoffer og sygdomsforekomst [11, 29-32], ligesom kontrollerede interventionsundersøgelser, hvor næringsstofferne blev indtaget som tilskud (i store doser), ikke har ændret sygdomsforekomst [33], eller ikke har påvirket risikofaktorer tilstrækkeligt til at forklare de risikoreduktioner, der er påvist i kohorteundersøgelser [25-27]. Det er imidlertid vanskeligt at undersøge og vurdere betydningen af et enkelt næringsstof i kosten for sygdomsrisiko. Det skyldes bl.a. en stor naturlig variation i indholdet af næringsstoffet i samme variant af frugt og grønt, mangelfulde og upræcise data i indholdet af mange af næringsstofferne, en udtalt samvariation i indtaget næringsstofferne, og det forhold, at mange næringsstoffer interagerer på forskellige niveauer af deres omsætning i kroppen. Det er meget sandsynligt, at flere af de mange tusinde kendte og ukendte næringsstoffer i grøntsager og frugt bidrager til en nedsat sygdomsrisiko, og at virkningen derfor kun er til stede, hvis de indtages samlet i grøntsager og frugt.

Ud over en (mere eller mindre) mangelfuld identifikation og usikker diagnostik af cases, upræcise målinger af indtag, lang tid mellem måling af indtag og sygdomsdebut og upræcise og forskellige definitioner af grøntsager og frugt, er det især konfounding og samvariation, der volder problemer for tolkningen af de refererede undersøgelser.

Konfounding opstår, fordi indtaget af grøntsager og frugt kan være markør for andre livsstilsfaktorer, som er den faktiske årsag til den nedsatte risiko. Personer med et højt indtag af grøntsager og frugt er f.eks. mere sundhedsbevidste, ryger mindre, dyrker mere motion, indtager oftere kosttilskud og er bedre uddannede. Selv om alle de opgivne risikoreduktioner

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

er statistisk kontrolleret for (ofte groft opdelt) konfoundere, er det meget forskellige konfoundere, der er korrigeret for (og kan korrigeres for) – og der er altid risiko for ikkeerkendte konfoundere (*residual confounding*). Risikoestimerne kan dog også blive for konservative, hvis de faktorer, der korrigeres for (f.eks. blodtryksforhøjelse eller serumkolesterol) er involveret i kausalitetskæden mellem indtag og sygdom. Samvariation, som er beslægtet med konfounding, skyldes den indbyggede sammenhæng, der er i kostens sammensætning. Karakteristiske samvariationer er en omvendt sammenhæng mellem indtaget af grøntsager og frugt og indtaget af fedt, og en positiv sammenhæng mellem indtaget af grøntsager og frugt og indtaget af fisk og vin.

Det skal afslutningsvis understreges, at der i kohorteundersøgelser kun kan påvises statistiske sammenhænge og ikke kausale sammenhænge. En kausal sammenhæng er dog mere sandsynlig, når følgende kriterier vedrørende en association er opfyldt [34]: 1) konsistens; forskellige studiedesigns og studier i forskellige populationer fører til samme resultat, 2) styrke; sammenhængen mellem risikofaktor og sygdomsforekomst er stærk, 3) specificitet; personer med sygdom er i besiddelse af den pågældende risikofaktor, 4) tidsmæssig sammenhæng; risikofaktoren er til stede, før sygdommen optræder og 5) kohærens; sammenhængen har biologisk troværdighed.

Hvad angår grøntsager og frugt er de fleste af disse kriterier opfyldt (med undtagelse af specificitet, som kan være vanskelig at eftervise for en sammenhæng mellem en kostfaktor og livsstilssygdom, som følge af en mulig langvarig tidshorisont for udviklingen af CVD og kostændringer i forbindelse med debut af CVD).

Konklusion

Den samlede videnskabelige evidens er stærk for, at et øget indtag af grøntsager og frugt med op til omkring 800 g om dagen vil nedsætte risikoen for CVD, hvilket påvises med en risikoreduktion på omkring 30% i de bedst gennemførte studier. Forebyggelse af CVD bør derfor, ud over tidlig opsporing og behandling af hypertension, diabetes og dyslipidæmi samt rygeophør og øget fysisk aktivitet, omfatte et øget indtag af grøntsager og frugt.

Korrespondance: Lars F. Ovesen, Hjerteforeningen, DK-1127 København K.
E-mail: lovesen@hjerteforeningen.dk

Antaget: 24. januar 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997;336:1117-24.
- Barnard ND, Scialli AR, Bertron P et al. Effectiveness of a low-fat vegetarian diet in altering serum lipids in healthy premenopausal women. *Am J Cardiol* 2000;85:969-72.
- Jenkins DJA, Popovich DG, Kendall CWC et al. Effect of a diet high in vegetables, fruit, and nuts on serum lipids. *Metabolism* 1997;46:530-7.
- John JH, Ziebland S, Yudkin P et al. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1969-74.
- Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R et al. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *BMJ* 1986;293:1468-71.
- Bazzano LA, He J, Ogden LG et al. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Clin Nutr* 2002;76:93-9.
- Gillman MW, Cupples A, Gagnon D et al. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA* 1995;273:1113-7.
- Johnsen SP, Overvad K, Stripp C et al. Intake of fruit and vegetables and the risk of ischemic stroke in a cohort of Danish men and women. *Am J Clin Nutr* 2003;78:57-64.
- Joshiyura KJ, Ascherio A, Manson JE et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischaemic stroke. *JAMA* 1999;282:1233-9.
- Steffen LM, Jacobs DR, Stevens J et al. Associations of whole-grain, refined-grain, and fruit and vegetable consumption with risks of all-cause mortality and incident coronary artery disease and ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:383-90.
- Hirvonen T, Virtamo J, Korhonen P et al. Intake of flavonoids, carotenoids, vitamins C and E, and risk of stroke in male smokers. *Stroke* 2000;31:2301-6.
- Keli SO, Hertog MGL, Feskens EJM et al. Dietary flavonoids, antioxidant vitamins, and incidence of stroke. *Arch Intern Med* 1996;154:637-42.
- Sauvaaget C, Nagano J, Allen N et al. Vegetable and fruit intake and stroke mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Stroke* 2003;34:2355-60.
- Yokoyama T, Date C, Kokubo Y et al. Serum vitamin C concentration was inversely associated with subsequent 20-year incidence of stroke in a Japanese rural community. *Stroke* 2000;31:2287-94.
- Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention. *JAMA* 2002;288:1388-95.
- Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-72.
- Neal B, MacMahon S, Chapman N for the Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000;356:1955-64.
- Sarti C, Kaarisalo M, Tuomilehto J. The relationship between cholesterol and stroke: implications for antihyperlipidaemic therapy in older patients. *Drugs Aging* 2000;17:33-51.
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423-9.
- Rimm EB, Stampfer MJ. The role of antioxidants in preventive cardiology. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:188-94.
- Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis: a current assessment. *Circulation* 1991;84:1420-5.
- Mangoni AA, Sherwood RA, Swift CG et al. Folic acid enhances endothelial function and reduces blood pressure in smokers: a randomized controlled trial. *J Intern Med* 2002;252:497-503.
- Woo KS, Chook P, Lolin YI et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997;96:2542-4.
- Brown L, Rosner B, Willet WC et al. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30-42.
- Jee SH, Miller ER, Guallar E et al. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002;15:691-6.
- Whelton PK, He J, Cutler JA et al. Effects of oral potassium on blood pressure. *JAMA* 1997;277:1624-32.
- Young DB, Lin H, McCabe RD. Potassium's cardiovascular protective mechanisms. *Am J Physiol* 1995;268:R825-37.
- Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation* 1998;98:1198-204.
- Bazzano LA, He J, Ogden LG et al. Dietary potassium intake and risk of stroke in US men and women. *Stroke* 2001;32:1473-80.
- Iso H, Stampfer MJ, Manson JE et al. Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women. *Stroke* 1999;30:1772-9.
- Yochum LA, Folsom AR, Kushi L. Intake of antioxidant vitamins and risk of death from stroke in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000;71:476-83.
- Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017-23.
- Bourke GJ, Daly LE, McGilvray. Interpretation and uses of medical statistics. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1985.