

Gender Differences in Risk Factor and Clinical Outcome in Patients with Ischemic Stroke

Kwang Soo Kim

Department of Neurology, College of Medicine, Kosin University, Busan, Korea

허혈뇌졸중 환자의 성별에 따른 뇌졸중위험인자와 임상결과의 차이

김광수

고신대학교 의과대학 신경과학교실

Objective: Gender is an important determinant for risk factors and outcomes of ischemic stroke. The aim of this study was to compare risk factors, and clinical outcomes after ischemic stroke between male and female patients.

Methods: The hospital records of patients with ischemic stroke were reviewed retrospectively. Demographic data, stroke risk factors, clinical severities and outcomes after stroke were collected and compared between male and female patients. Stroke severity and clinical disability after ischemic stroke were evaluated by means of the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and modified Rankin Scale (mRS) respectively.

Results: Among 447 patients with ischemic stroke, 195 (43.6%) patients were women. The mean age at ischemic stroke was higher in women than in men ($p<0.01$). As compared to men, women had a significantly lower prevalence of hyperhomocysteinemia, smoking and drinking (all $p<0.01$). NIHSS and mRS scores were not different between the 2 genders.

Conclusions: Profiles of risk factors differed between the 2 genders, with men having a higher prevalence of hyperhomocysteinemia, smoking and drinking. There were no gender differences in stroke severity and disability after ischemic stroke.

Key Words: Gender, Ischemic stroke, Outcome, Stroke risk factor

뇌혈관질환은 우리나라의 전체 사망원인 중 2위를 차지할 정도로 흔하며, 뇌혈관질환으로 인한 사망률은 여성이 남성보다 높다.¹ 우리나라 여성인구는 매년 증가하는 경향을 보이고, 50대 이후에는 여성인구가 남성보다 많아진다. 그리고 2009년 기준 여성의 기대수명은 83.8년으로 남성보다 6.8년이 더 길다.² 뇌혈관질환은 연령이 증가할수록 더 흔히 발생하므로 고령자의 다수를 차지하는 많은 여성들에서 발생할 가능성이 높다. 더욱이 뇌졸중과 관련된 기능장애와 삶의 질이 남성보다는 여성에서 더 나쁘다고 한다.³

뇌졸중 후 임상결과가 성별에 따라 차이가 있는 이유에 대하여는 아직까지 명확히 밝혀져 있지 않다. 남성에 비하여 여성의 나이가 더 많고, 뇌졸중이 발생하기 전 기능상태가 더 나쁘며, 우울증과 같은 동반질환을 더 많이 가지고 있고, 사회적 지지가 적으며, 독신으로 지내는 경우가 더 많다는 사실로 그 이유를 설명하고 있다.³

여성은 남성이 가지고 있는 뇌졸중위험인자들과 동일한 많은 위험인자를 가지고 있으나 이러한 위험인자들의 빈도에

Corresponding Author : Kwang Soo Kim, Department of Neurology, Kosin University College of Medicine, 262, Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan, 602-703, Korea
TEL: +82-990-6274 FAX: +82-990-3077 E-mail: nekim@ns.kosinmed.or.kr

Received : March 12, 2013
Revised : June 20, 2013
Accepted : July 23, 2013

차이가 있을 수 있다. 또한 여성은 성호르몬의 변화, 생활양식의 차이, 편두통과 같은 동반질환과 연관이 있는 독특한 뇌졸중위험인자들을 가진다.⁴

한국인 뇌졸중환자에서 성별에 따른 뇌졸중위험인자와 뇌졸중 후 사망률과 임상결과를 알아보고자 한 연구들이 있다.⁵⁻⁷ 그러나 이에 대한 연구가 아직까지 많지 않으며, 보고마다 연구결과에 차이가 있다. 성별은 뇌졸중의 발생위험과 임상결과에 영향을 주는 중요한 결정인자이다. 그러므로 본 연구는 허혈뇌졸중 환자의 성별에 따른 뇌졸중위험인자와 뇌졸중의 중증도 및 장애정도를 비교하여 차이가 있는지 알아보려고 하였다.

연구대상 및 방법

1. 대상

연구대상은 2002년 1월부터 2011년 12월까지 부산에 있는 일개 대학병원에서 허혈뇌졸중으로 진단된 환자들이었다. 발병원인에 관계없이 뇌컴퓨터단층촬영 혹은 자기공명영상검사로 급성뇌경색이 확인된 환자들을 대상으로 하였다. 뇌정맥경색과 지주막하출혈에 동반된 뇌경색은 대상에서 제외하였다.

2. 방법

허혈뇌졸중 환자의 병력기록지를 후향조사하여 뇌졸중위험인자와 임상양상을 알아보았다. 뇌졸중위험인자는 나이, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 고호모시스테인혈증, 심방세동, 허혈심장병, 흡연, 음주, 뇌졸중가족력 등으로 정하였다. 임상양상은 뇌졸중의 중증도와 장애정도로 알아보았다. 뇌졸중의 중증도는 입원시에 미국국립보건원뇌졸중척도(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)를 이용하여 평가하였으며, 장애정도는 퇴원할 당시에 수정랭킨척도(modified Rankin Scale, mRS)를 이용하여 평가하였다. 연구대상을 여성과 남성의 2군으로 나누어 뇌졸중위험인자, NIHSS점수, mRS점수를 각각 서로 비교하였다.

1) 뇌졸중위험인자의 정의

고혈압은 안정시 측정한 수축기혈압이 140 mmHg 이상이거나 이완기혈압이 90 mmHg 이상 또는 항고혈압약을 복용 중인 경우로 정의하였다. 당뇨병은 공복시 혈당이 126 mg/dl 이상이거나 식후 2시간 혈당이 200 mg/dl 이상 또는 당뇨병 치료를 받고 있는 경우로 정의하였다. 고지혈증은 하나 또는 두개 이상의 혈중지질이 정상농도 이상인 상태로 혈중 총콜레스테롤이 240 mg/dl 이상이거나 LDL콜레스테롤 130 mg/dl 이상 또는 중성지방이 200 mg/dl 이상으로 정의하였다. 고호모시스테인혈증은 호모시스테인 혈청농도가 15.4 μ mol/L 이상으로 정의하였다. 심방세동은 입원시 실시한 심전도에서 부정맥이 발견된 경우로 정의하였다. 허혈심장병은 심근경색 혹은 협심증의 병력으로 정의하였다. 흡연은 하루에 5개치 이상 담배를 피우는 경우로 정의하였다. 음주는 음주량에 관계없이 1주일에 1회 이상 술을 마시거나 폭음을 하는 경우로 정의하였다.

2) 미국국립보건원뇌졸중척도

(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)

NIHSS는 뇌졸중에 의해 발생하는 신경학적 장애의 등급을 평가하는 표준화된 방법으로 임상에서 널리 사용되는 척도이다.⁸ NIHSS는 의식수준, 주시, 시야, 얼굴마비, 팔마비, 다리마비, 감각, 팔다리 운동실조, 언어장애, 조음장애, 무시와 같은 15개 검사항목으로 구성되어 있다. 각 항목당 정상인 경우는 0점이고, 중한 정도에 따라 1에서 4점까지 점수를 부여하여 측정하며, 최대점수는 42점이다. NIHSS는 입원하는 날에 평가하여 신경학적 장애를 정량화하였다. 점수에 따라서 뇌졸중 중증도의 등급은 다음과 같이 측정하였다. 0점은 뇌졸중이 없는 상태, 1-4점은 경미한 뇌졸중, 5-15점은 중등도 뇌졸중, 15-20점은 중증 뇌졸중, 21-42점은 심각한 뇌졸중으로 평가하였다.

3) 수정랭킨척도(modified Rankin Scale, mRS)

mRS는 뇌졸중 후 기능장애의 정도를 평가하는 척도로 일상생활동작을 평가하는 기능평가척도이다.⁹ 아무런 증상이

없을 때 0점, 발병 전의 모든 업무와 일상활동의 시행이 가능한 경우를 1점, 발병 전의 모든 일상활동을 수행할 수는 없지만 도움이 없이 스스로 일상적 용무는 처리할 수 있는 정도의 장애를 2점, 약간의 도움이 필요하지만, 다른 사람의 부축 없이 걸을 수 있는 중등도의 장애를 3점, 보조나 다른 사람의 도움이 없이 보행이 불가능하고 대소변 처리 및 위생 관리를 스스로 할 수 없는 중등도 고도의 장애를 4점, 침상 의존상태이고 대소변 실금이 있으며 지속적인 간호와 주의가 필요한 중증 고도의 장애를 5점, 사망한 경우를 6점으로 하였다.

3. 통계분석

모든 자료는 SPSS (Version 17.0, SPSS Inc., Chicago, USA)를 이용하여 통계분석을 하였다. 나이를 제외한 성별에 따른 뇌졸중위험인자의 비교는 카이제곱검정을 이용하였으며, 뇌졸중가족력은 Fisher의 정확검정을 이용하였다. 성별에 따른 나이, NIHSS와 mRS점수의 비교는 독립 t검정을 이용하여 분석하였다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 를 기준으로 하였다.

결과

1. 임상특성

본 연구에 모집된 허혈뇌졸중 환자 447명 중 여성은 195명 (43.6%), 남성은 252명 (56.4%)이었다. 여성군의 평균나이는 69.5 ± 12.3 세로 남성군의 평균나이 64.7 ± 11.0 세와 비교하여 5세 정도 나이가 많았다. 여성군의 뇌졸중위험인자는 고혈압 (83.6%)의 빈도가 가장 높았고, 고지혈증 (50.3%), 당뇨병 (35.9%), 심방세동 (21.0%), 고호모시스테인혈증 (20.5%), 허혈심장병 (19.0%), 흡연 (6.2%), 음주 (5.1%), 뇌졸중가족력 (1.5%) 순으로 흔하였다. 남성군의 뇌졸중위험인자는 고혈압 (79.0%), 고지혈증 (41.3%), 당뇨병 (36.5%), 고호모시스테인혈증 (33.3%), 음주 (32.1%), 흡연 (31.3%), 심방세동 (20.2%), 허혈심장병 (13.9%), 뇌졸중가족력 (2.4%) 순으로 흔하였다.

2. 뇌졸중위험인자의 비교

허혈뇌졸중 발병당시 여성의 나이가 남성과 비교하여 유의하게 높았다 ($p=0.000$). 여성과 비교하여 남성에서 고호모시스테인혈증, 흡연, 음주 등의 빈도가 유의하게 더 높았다 (각각 $p=0.003$, $p=0.000$, $p=0.000$). 그러나 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 심방세동, 허혈심장병, 뇌졸중가족력 등은 2군 간에 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

3. 임상결과의 비교

NIHSS점수는 여성이 4.31 ± 3.41 , 남성이 4.25 ± 2.89 로 2군 간에 차이가 없었으며, mRS점수도 여성이 2.28 ± 1.54 , 남성이 2.41 ± 1.35 로 2군 간에 유의한 차이가 없었다 (Table 2). 즉 허혈뇌졸중의 중증도와 장애정도는 성별에 따른 차이가 없었다.

고찰

본 연구는 여성에서 허혈뇌졸중의 위험인자는 남성과 같이 고혈압, 고지혈증, 당뇨병의 빈도가 높았으며, 남성에서 고호모시스테인혈증, 흡연, 음주의 빈도가 유의하게 더 높음을 보였다. 그러나 허혈뇌졸중의 중증도와 장애정도는 성별에 따른 차이가 없었다.

허혈뇌졸중이 처음 발생하는 연령은 대부분 연구에서 남성에 비하여 여성에서 1.7년에서 7.2년 더 높았다.¹⁰⁻¹² 한국인을 대상으로 한 연구에서도 남성보다 여성에서 5년 더 높은 연령에서 뇌졸중이 발생하였다.⁶ 본 연구도 이전의 다른 보고들과 같이 허혈뇌졸중이 처음 발생하는 연령이 남성에 비하여 여성이 4.8년 더 높았다. 남성에 비하여 여성에서 허혈뇌졸중이 더 늦은 나이에 발생하는 이유는 여성은 폐경기 전에는 에스트로겐과 같은 성호르몬이 허혈뇌졸중에 대한 보호 효과가 있고,¹³ 여성의 기대수명이 남성보다 더 길므로 여성에서 고령자가 더 많으며, 성별에 따른 생활방식의 차이로 남성은 젊은 나이에 뇌졸중위험인자에 더 많이 노출되고, 남성성별이 뇌졸중의 강한 독립적인 위험인자¹⁴이기 때문으로 생각된다.

본 연구에서 뇌졸중위험인자는 남성과 여성 모두 고혈압, 고지혈증, 당뇨병 순으로 동일한 전통적인 혈관질환의 위험인자들을 가지고 있었다. 그러나 성별에 따라 이들 위험인자들의 빈도에 차이가 있다. 여성은 고혈압과 심방세동을 더 많이 가지고 있으며, 남성은 흡연, 음주, 심장병, 말초혈관병 등을 더 많이 가지고 있다는 보고들이 많다.^{3,11,12,15-18} 당뇨병과 고지혈증은 성별에 따른 차이가 없다는 보고¹⁵⁻¹⁷와 남성에서 더 많다는 보고^{12,18}가 있다. 그러나 뇌졸중위험인자로서 고혈압과 심방세동은 성별에 따른 차이가 없다는 보고^{10,19}

와 여성에서 고혈압은 더 흔하지만 심방세동과 흡연은 남녀간에 차이가 없다는 보고²⁰도 있다. 한국인을 대상으로 한 보고들에서 여성은 고혈압, 심방세동, 이상지질혈증 등이 더 많았고, 남성은 흡연이 더 많았다.^{6,7} 본 연구는 고호모시스테인혈증, 흡연, 음주가 여성에 비하여 남성에서 더 많았다. 그리고 고혈압, 고지혈증, 허혈심장병은 남성보다 여성에서 더 흔하였으나 유의한 차이는 없었다. 본 연구의 성별에 따른 뇌졸중위험인자가 다른 보고들과 차이가 있는 이유는 연구대상자의 수가 적기 때문이거나 일개 병원에 입원한 환

Table 1. Comparison of stroke risk factors between female and male patients with ischemic stroke

Risk factor	Female (n=195)	Male (n=252)	P value
Age (years)	69.5±12.3	64.7±11.0	0.000
Hypertension	163 (83.6)	199 (79.0)	0.217
Hyperlipidemia	98 (50.3)	104 (41.3)	0.058
Diabetes mellitus	70 (35.9)	92 (36.5)	0.894
Atrial fibrillation	41 (21.0)	51 (20.2)	0.838
Hyperhomocysteinemia	40 (20.5)	84 (33.3)	0.003
Ischemic heart disease	37 (19.0)	35 (13.9)	0.147
Smoking	12 (6.2)	79 (31.3)	0.000
Drinking	10 (5.1)	81 (32.1)	0.000
Family history	3 (1.5)	6 (2.4)	0.737

Numbers are mean±SD or number of patients (%).

Table 2. Comparison of NIHSS and mRS scores between female and male patients with ischemic stroke

	Female (n=195)	Male (n=252)	P value
NIHSS	4.31±3.41	4.25±2.89	0.855
mRS	2.28±1.54	2.41±1.35	0.340

Numbers are mean±SD.

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, mRS: modified Rankin Scale

자들만을 대상으로 하였기 때문으로 생각된다.

본 연구에서 뇌졸중위험인자로서 고호모시스테인혈증이 여성에 비하여 남성에서 유의하게 많았다. 호모시스테인은 메티오닌의 대사를 통해 만들어지는 아미노산으로 호모시스테인의 대사에 필요한 엽산, 비타민 B12, 비타민 B6와 같은 비타민의 결핍은 고호모시스테인혈증을 초래한다. 호모시스테인은 혈관내피세포에 작용하여 내피세포를 직접 파괴할 뿐만 아니라 아라키돈산의 대사를 변화시켜 혈소판의 혈관 응집력을 증가시키고 항혈전 응고인자의 활성도를 낮추어 죽상경화증을 일으킨다.²¹ 호모시스테인 혈장농도의 증가는 허혈뇌졸중 환자에서 내경동맥의 협착 혹은 폐쇄와 관계가 있으며,²² 고호모시스테인혈증은 경동맥질환과 뇌졸중의 발생위험을 증가시킨다.²³ 고호모시스테인혈증은 전반적인 영양상태 및 건강상태와 관련이 있으며, 고령자에서 발생빈도가 높다.²⁴ 본 연구에서 호모시스테인의 혈장농도가 여성에 비하여 남성에서 유의하게 높은 이유는 남성의 영양상태와 건강상태가 더 좋지 않기 때문이거나, 신장 cystathionine beta-synthase의 활동이 여성에 비하여 남성에서 유의하게 낮으므로 인하여 호모시스테인이 cysteine으로 대사가 떨어져서 호모시스테인의 농도가 더 높을 수 있을 것이다.²⁵

흡연은 중요한 혈관위험인자이며, 젊은 연령층에서 발생하는 뇌졸중의 흔한 원인이다.²⁶ 본 연구에서 흡연은 남성의 31.3%로 여성의 6.2%에 비하여 유의하게 많았다. 흡연은 남성에서 허혈뇌졸중의 중요한 위험인자이다. 그리고 전조를 동반한 편두통(migraine with aura)을 가진 여성이 담배를 피우는 경우 허혈뇌졸중의 위험이 부가적으로 증가한다.⁴

과도한 음주는 뇌졸중의 위험을 높인다.²⁶ 본 연구에서 음주는 남성의 32.1%로 여성의 5.1%에 비하여 유의하게 많았다. 그러므로 흡연과 음주는 우리나라 남성에서 허혈뇌졸중의 중요한 위험인자라고 할 수 있다.

일반적으로 뇌졸중 후 임상결과는 여성이 남성에 비하여 더 나쁘다고 알려져 있다.^{3,14} 뇌졸중 후 생존하는 사람들 중에서 여성은 남성보다 요양시설에 입소하는 경우가 더 흔하

고, 뇌졸중 후에 더 심한 장애를 가지는 경향이 있다.^{17,27} 2010년 우리나라에서 뇌혈관질환으로 인한 사망자 중 51.6%가 여성으로 남성보다 1.06배 높았다.¹

성별에 따라 뇌졸중 후 임상결과가 차이를 보이는 정확한 이유는 아직까지 명확하지 않지만 여러 인자들이 복합적으로 관여할 것으로 생각된다. 뇌졸중의 임상결과가 여성에서 더 나쁜 이유로 뇌졸중이 발생할 당시 여성의 나이가 남성보다 더 많고, 뇌졸중위험인자에 차이가 있으며, 뇌졸중의 중증도가 더 심하고, 뇌졸중후우울증(poststroke depression)이 더 흔하고, 근력이 더 나쁘고, 뇌졸중이 발생하기 전 건강상태가 더 나쁘기 때문으로 생각된다.

NIHSS를 이용하여 평가한 성별에 따른 뇌졸중 중증도의 비교에서 남성에 비하여 여성의 점수가 유의하게 높다고 한다.^{6,11,18} 즉 남성보다 여성이 뇌졸중으로 인한 임상적인 중증도가 더 심하다. 그러나 성별에 따른 차이가 없다는 보고들^{7,19}도 있다. 본 연구도 입원할 당시에 NIHSS로 평가한 뇌졸중의 중증도가 남녀 간에 차이가 없었다.

퇴원할 당시 mRS를 이용한 뇌졸중 후 장애정도의 평가는 여성이 남성보다 더 심한 장애를 가진다는 보고^{6,7}가 있으며, 뇌졸중이 발생하고 3개월 후, 6개월 후, 1년 후에 각각 평가한 장애정도도 여성이 남성보다 더 심하다고 한다.^{7,11} 다른 보고¹⁹는 퇴원 당시와 3개월 후에 평가한 장애정도가 남녀간 차이가 없었다고 한다. 본 연구는 퇴원할 당시에 mRS로 평가한 뇌졸중의 장애정도가 성별에 따라 차이가 없었다. 성별에 따른 뇌졸중 중증도와 장애정도의 비교는 보고들마다 차이가 있었다. 그러므로 향후 더 많은 환자들을 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 연구대상자의 수가 적고, 뇌졸중의 아형에 따른 비교가 없으며, 일개 병원에 입원한 환자들만을 대상으로 하였다는 점이다. 향후 이러한 점을 보완한 연구가 필요할 것이다.

요약하면 허혈뇌졸중의 위험인자는 여성과 비교하여 남성

에서 고호모시스테인혈증, 흡연, 음주의 빈도가 유의하게 더 높았다. 그러나 허혈뇌졸중의 중증도와 장애정도는 남녀 간에 차이가 없었다. 결론적으로 뇌졸중의 예방을 위해서 특히 남성은 좋은 영양상태를 유지하고, 금연을 실시하며, 음주량을 줄이는 등 성별에 따라 차별화된 위험인자의 관리가 중요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Cause of death statistics in 2010. Press Releases. Statistics Korea; 2011.
2. Women's lives through statistics in 2011. Press Releases. Statistics Korea; 2011.
3. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol* 2008;7:915-26.
4. Jamieson DG, Skliut M. Gender considerations in stroke management. *Neurologist* 2009;15:132-41.
5. Kwon SU, Kim JS, Lee JH, Lee MC. Ischemic stroke in Korean young adults. *Acta Neurol Scand* 2000;101:19-24.
6. Oh MS, Yu KH, Roh JK, Lee BC. Korean Stroke Registry Study Group. Gender differences in the mortality and outcome of stroke patients in Korea. *Cerebrovasc Dis* 2009;28:427-34.
7. Kim JS, Lee KB, Roh H, Ahn MY, Hwang HW. Gender differences in the functional recovery after acute stroke. *J Clin Neurol* 2010;6:183-8.
8. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999;53:126-31.
9. Wilson JT, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UG, Muir KW, et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke* 2002;33:2243-6.
10. Fukuda M, Kanda T, Kamide N, Akutsu T, Sakai F. Gender differences in long-term functional outcome after first-ever ischemic stroke. *Intern Med* 2009;48:967-73.
11. Silva GS, Lima FO, Camargo EC, Smith WS, Lev MH, Harris GJ, et al. Gender differences in outcomes after ischemic stroke: role of ischemic lesion volume and intracranial large-artery occlusion. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:470-5.
12. Giralt D, Domingues-Montanari S, Mendioroz M, Ortega L, Maisterra O, Perea-Gainza M, et al. The gender gap in stroke: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2012;125:83-90.
13. Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol* 2006;101:1252-61.
14. Appelos P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009;40:1082-90.
15. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Basile AM, Wolfe CD, et al. 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;34:1114-9.
16. Roquer J, Campello AR, Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke* 2003;34:1581-5.
17. Bushnell CD. Stroke and the female brain. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:22-33.
18. Smith DB, Murphy P, Santos P, Phillips M, Wilde M. Gender differences in the Colorado Stroke Registry. *Stroke* 2009;40:1078-81.
19. Forster A, Gass A, Kern R, Wolf ME, Ottomeyer C, Zohsel K, et al. Gender differences in acute ischemic stroke: etiology, stroke patterns and response to thrombolysis. *Stroke* 2009;40:2428-32.
20. Andersen KK, Andersen ZJ, Olsen TS. Age- and gender-specific prevalence of cardiovascular risk factors in 40,102 patients with first-ever ischemic stroke: a Nationwide Danish Study. *Stroke* 2010;41:2768-74.
21. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-50.
22. Jeong SK, Seo JY, Cho YI. Homocysteine and internal carotid artery occlusion in ischemic stroke. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:963-9.
23. Perry IJ. Homocysteine and risk of stroke. *J Cardiovasc Risk* 1999;6:235-40.
24. Qu QG, Gao JJ, Liu JM. Prevalence of hyperhomocysteinaemia in a Chinese elderly population. *Public Health Nutr* 2010;13:1974-81.
25. Vitvitsky V, Prudova A, Stabler S, Dayal S, Lentz SR, Banerjee R. Testosterone regulation of renal cystathionine beta-synthase: implications for sex-dependent differences in plasma homocysteine levels. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F594-600.
26. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:1583-633.
27. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke* 2009;40:1032-7.