



1° Giornata Nazionale del *Gruppo Donna*

IL CERVELLO DELLE DONNE :

LO STROKE NELLE DONNE CON DIABETE.

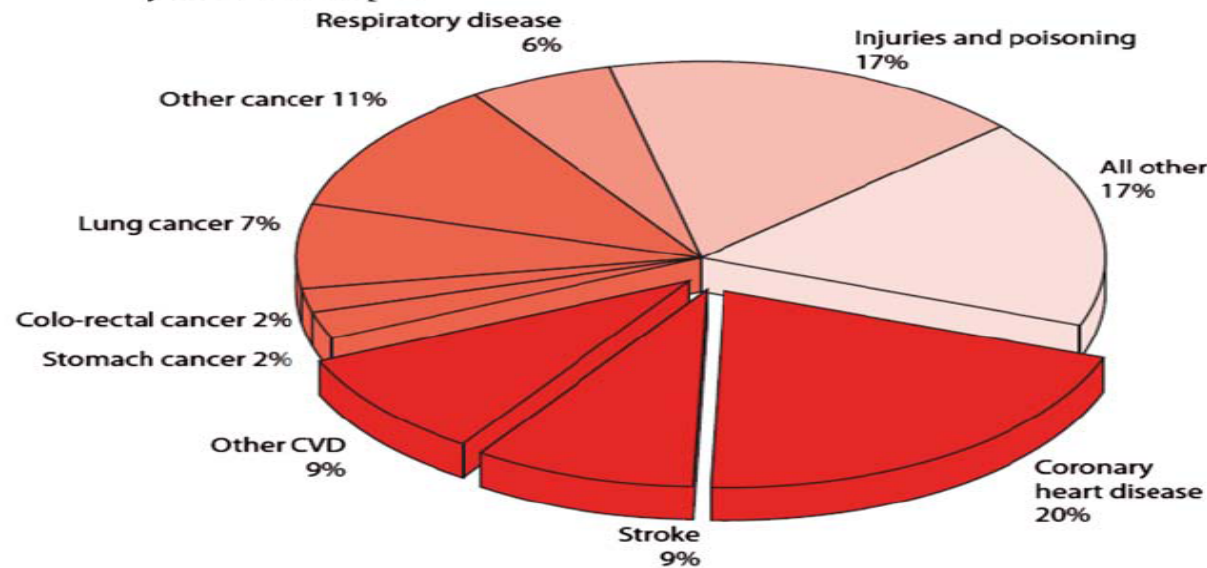
Donata Guidetti

UOC Neurologia, Piacenza

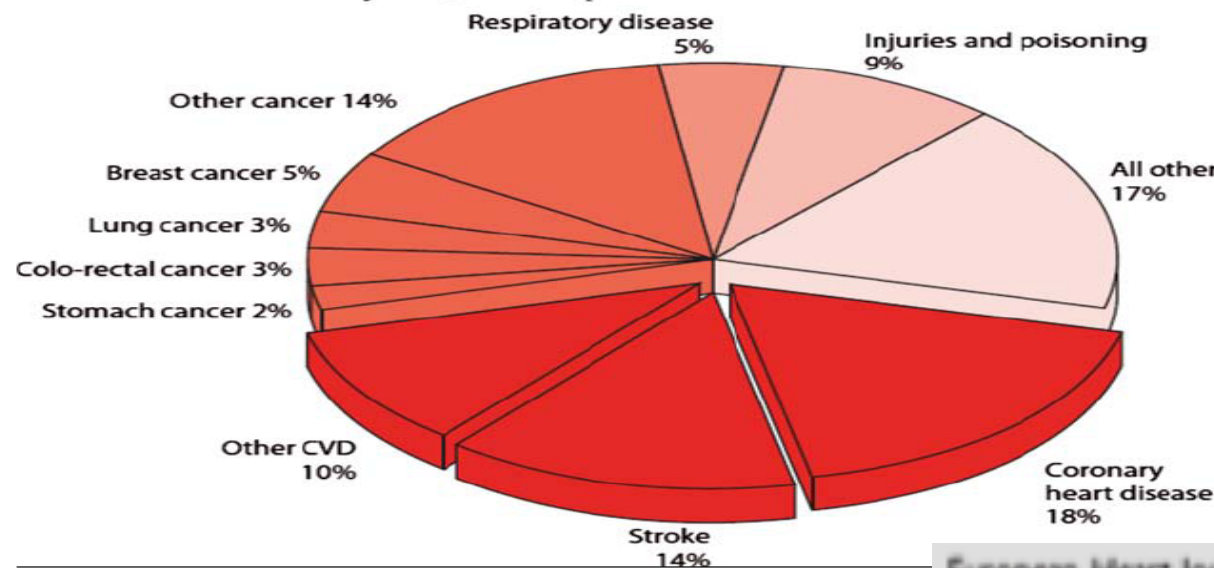
Olbia, 16 e 17 marzo 2012



A *Deaths under 75 by cause, men, latest available year, Europe*



B *Deaths under 75 by cause, women, latest available year, Europe*



Nonostante l'ictus si manifesti nelle donne con un ritardo di circa 8-10 anni, rispetto agli uomini, è più frequente come causa di morte nel sesso femminile, ed è la 2° causa come frequenza dopo le malattie cardiovascolari

European Heart Journal (2011) 32, 1362-1368

Figure 1 Death rates in Europe, men and women <75 years of age; www.ehnheart.org/cdv-statistics.html, reprinted with permission from the World Health Organization.

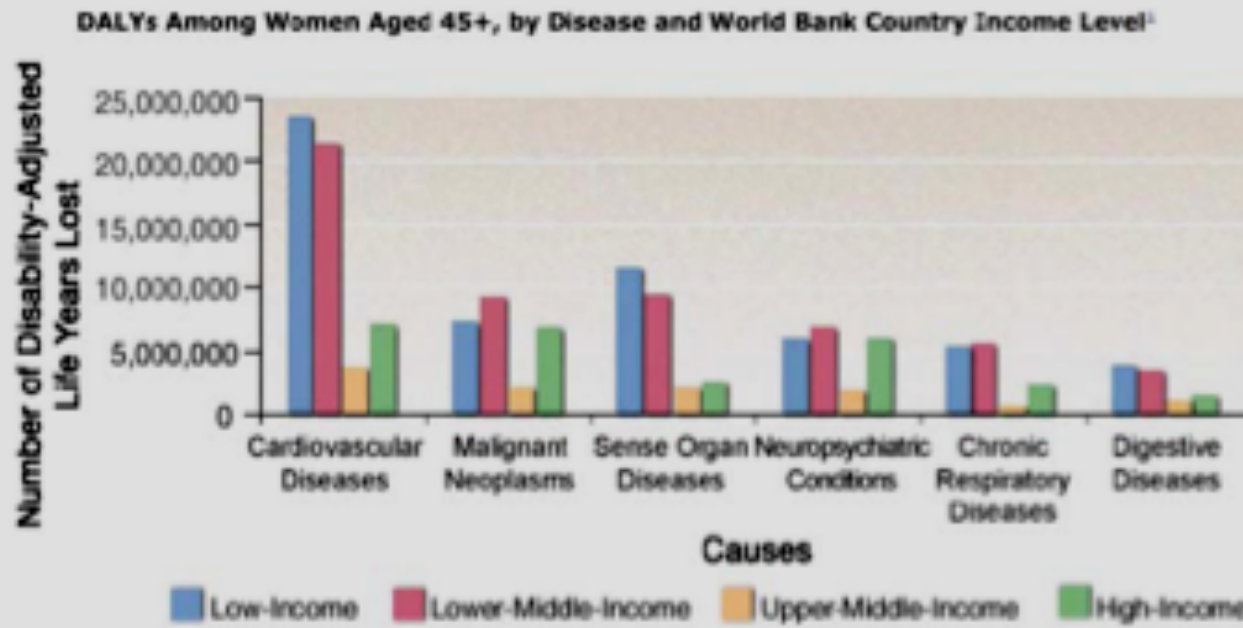
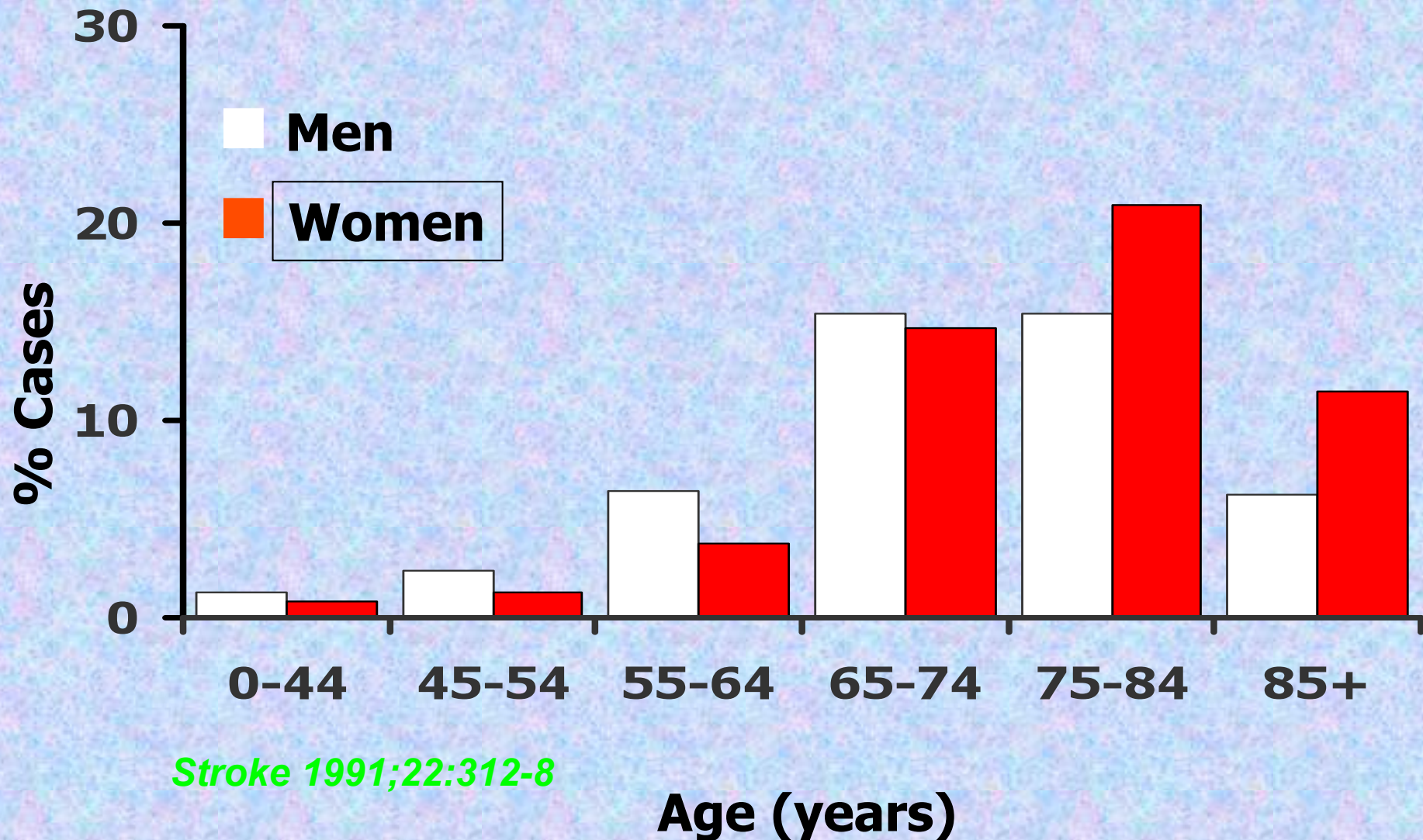


Figure 2 World-wide disability-adjusted life years among women aged 45+ by disease and income level; http://www.globalhealth.org/womens_health/global_view/, reprinted with permission from the World Health Organization.

- Le malattie vascolari sono la più frequente causa di disabilità in Europa, e tra queste al primo posto l'ictus cerebrale.

Age Distribution of Stroke Patients



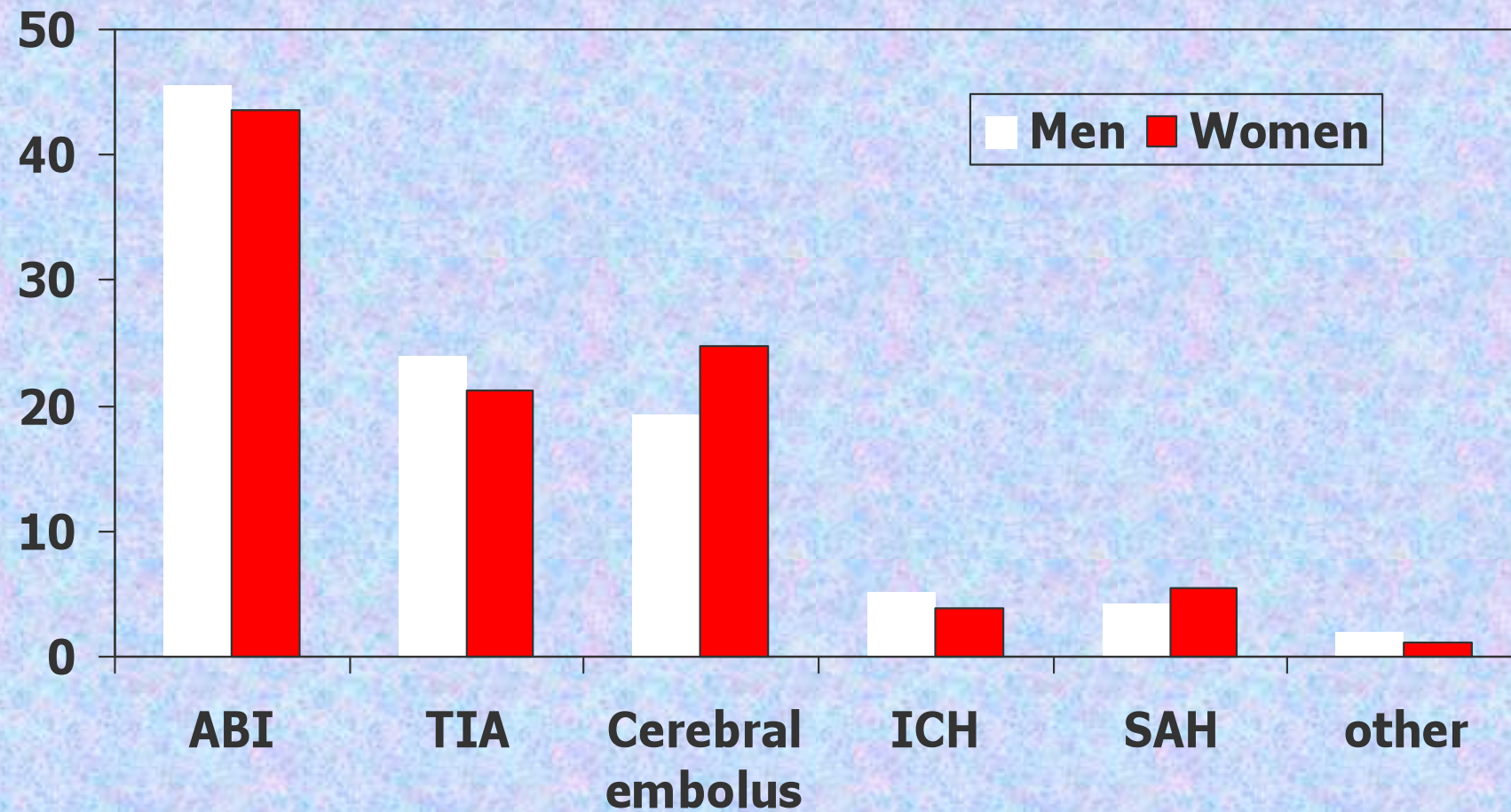
Demographic characteristics

Gender	n	Age (years)		
		mean $\pm$ SD	min	max
Men	2051	72.7 $\pm$ 11.8	5	100
Women	2302	76.7 $\pm$ 10.6	16	106
Both	4353	74.8 $\pm$ 11.4	5	106

Demographics of Pts over 80

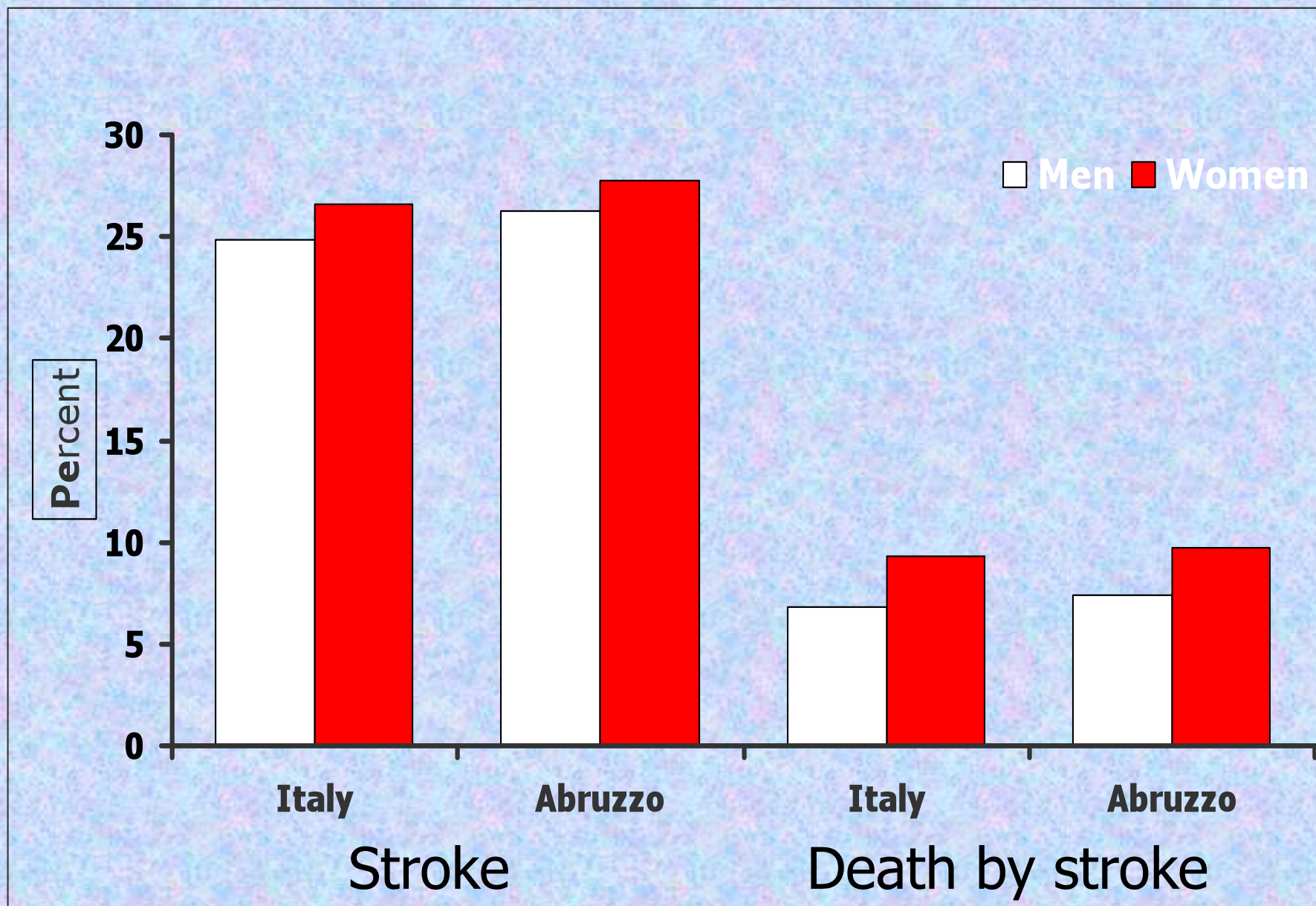
Gender	n	Age (years)		
		mean±SD	min	max
Men	509	85.1±3.6	80	100
Women	807	85.6±4.0	80	100
Both	1316	85.4±3.8	80	100

Stroke events during a 10-year follow-up age 55-84



Stroke 1991;22:312-8

Lifetime risk of stroke and of dying of a stroke



30-day Mortality

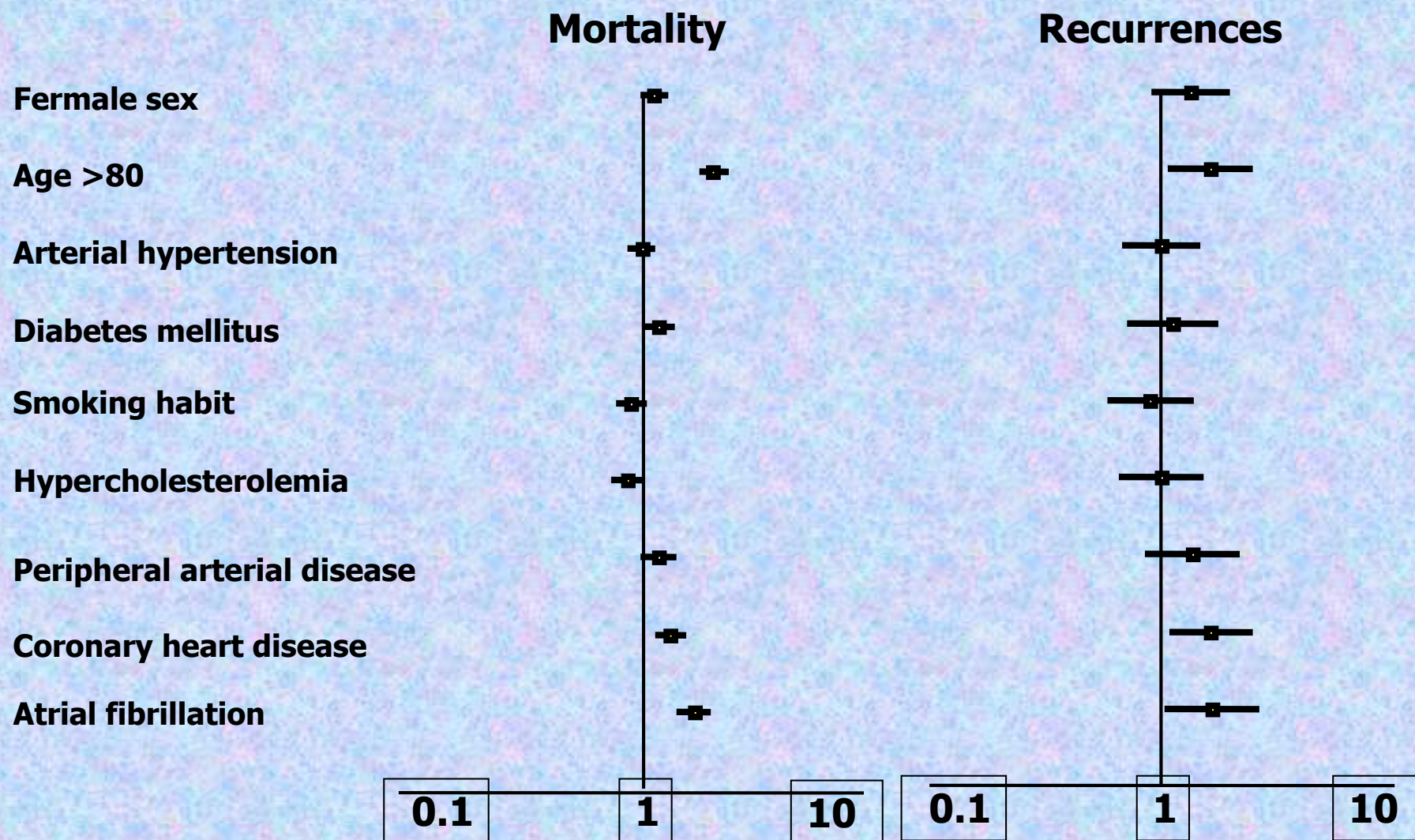
<i>Cause of death</i>	<i>Men</i>	<i>Women</i>
Cerebral	16.5	22.4
Cardiac	2.9	3.2
New fatal stroke	0.1	0.4
Other non vascular	1.6	1.9
Unknown	1.1	1.0
All	22.4	28.9

1-year Mortality

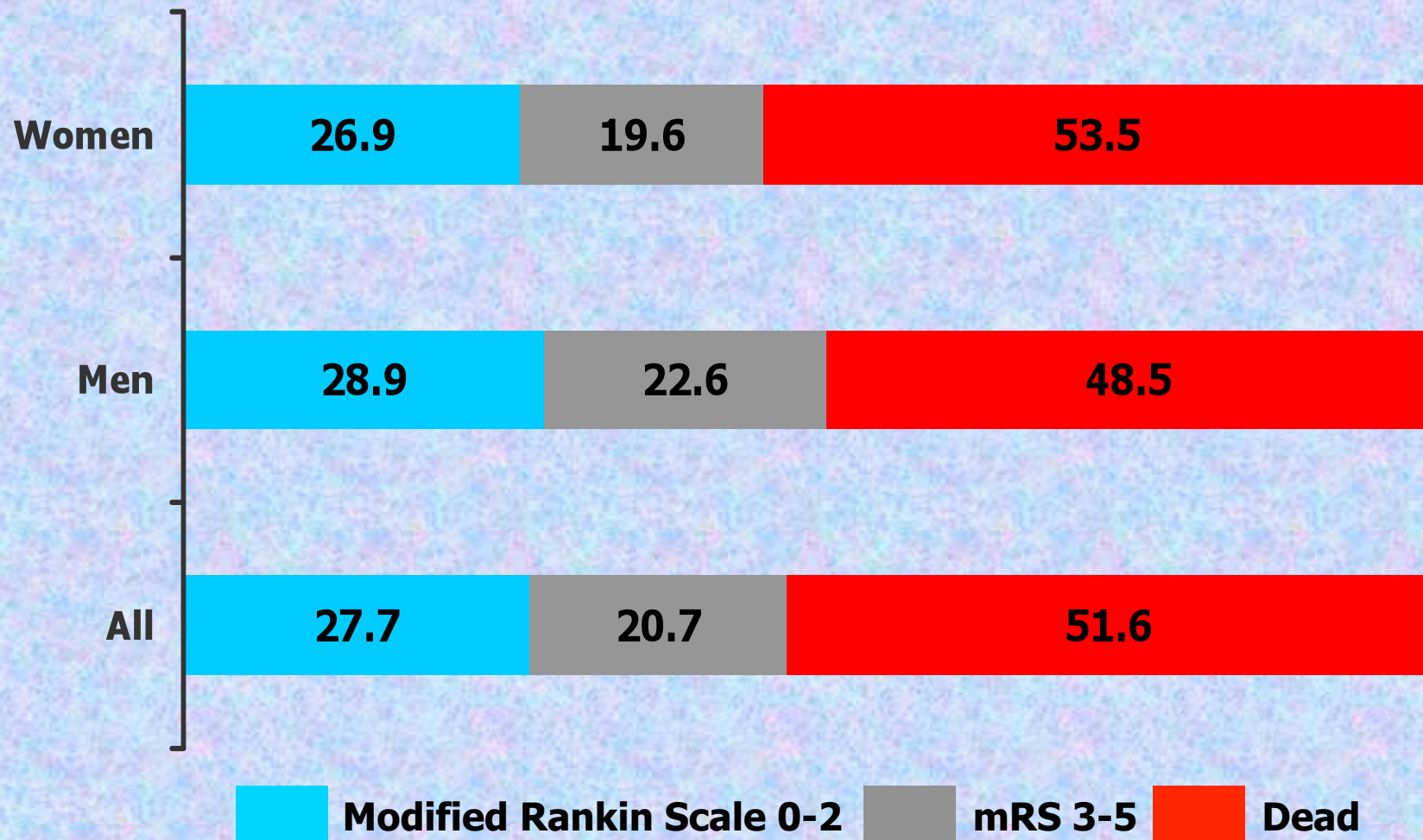
<i>Cause of death</i>	<i>Men</i>	<i>Women</i>
Cerebral	17.9	23.9
Cardiac	6.3	6.9
New fatal stroke	1.3	1.6
Other non vascular	5.4	5.0
Unknown	3.2	3.1
All	34.1	40.5

Predictors of Long-term Events

Multivariate analysis



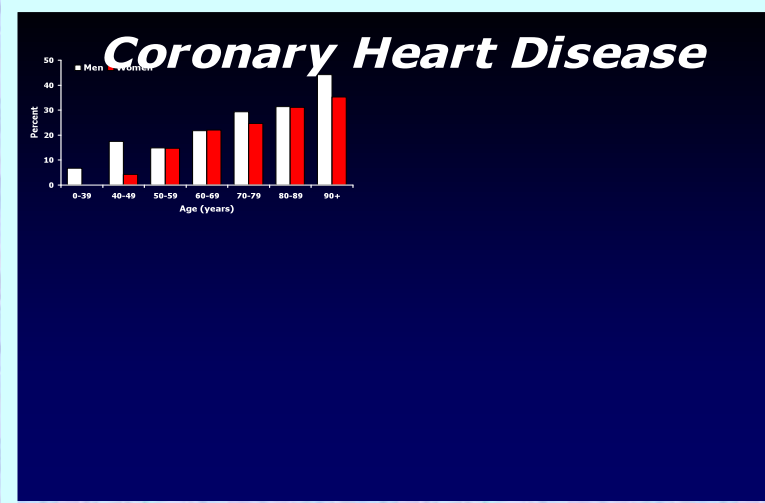
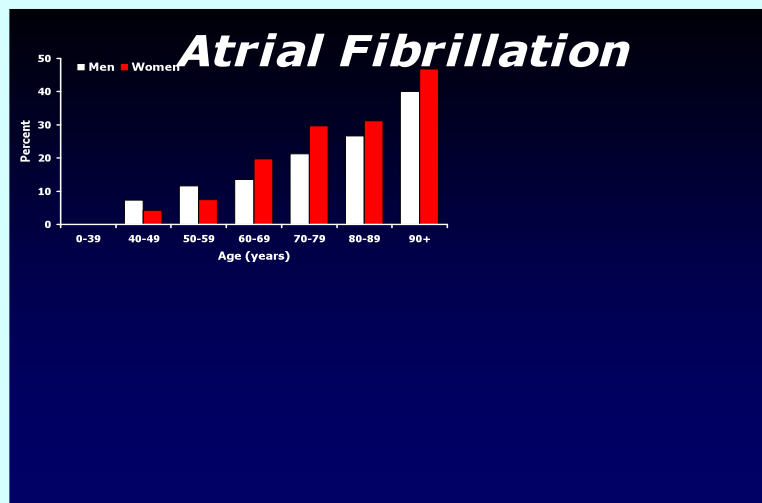
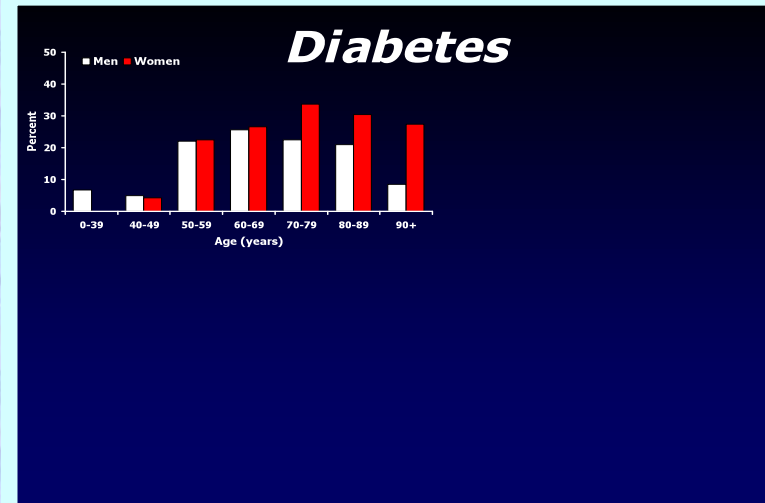
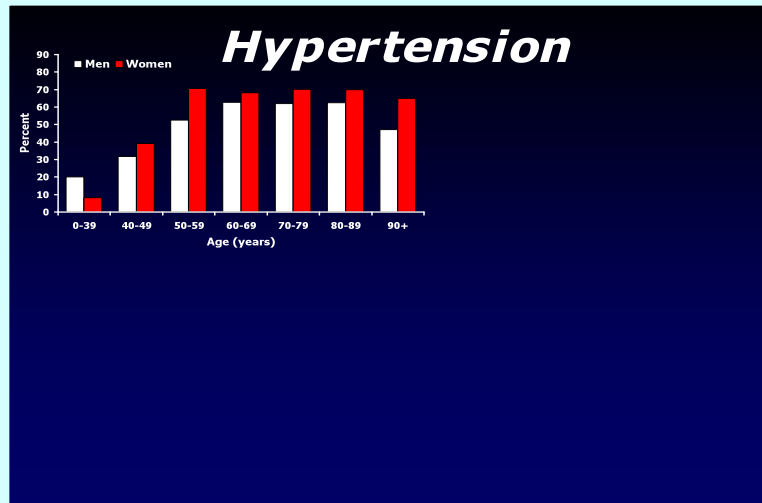
Prognosis by gender in pts 80 years old or older



Risk factors in Ischemic Stroke

	<i>Men</i>	<i>Women</i>	<i>P</i>
Arterial hypertension	60.1	68.7	<0.0001
Left ventricular hypertrophy	44.5	48.8	0.01
Diabetes mellitus	21.7	30.2	<0.0001
Coronary heart disease	27.0	26.5	0.74
Hypercholesterolemia	26.2	32.1	0.0003
Smoking habit	51.0	4.6	<0.0001
Atrial fibrillation	20.3	28.5	<0.0001
Peripheral arterial disease	11.8	13.1	0.26
Previous TIA	8.6	8.7	0.92

RF in Ischemic Stroke



Age- and Gender-Specific Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in 40 102 Patients With First-Ever Ischemic Stroke

A Nationwide Danish Study

(Stroke. 2010;41:2768-2774.)



Table 2. Cardiovascular Risk Profile (Overall and by Gender) for 19 491 Patients With First-Ever Ischemic Stroke (Without Missing Observations for 8 Risk Factors) and Associations Between Gender and Each Cardiovascular Risk Profile Variable

Cardiovascular Profile	Variable Definition	All (n=19 491) No. (%)	Men (n=10 584) No. (%)	Women (n=8907) No. (%)	Men Versus Women Univariate OR (95% CI)	Men Versus Women Multivariate* OR (95% CI)
Hypertension	Yes	9354 (48.0)	4869 (46.0)	4485 (50.4)		
	No	10 137 (52.0)	5715 (54.0)	4422 (49.6)	0.84 (0.80–0.89)	<u>0.86 (0.82–0.90)</u>
AF	Yes	2542 (13.0)	1207 (11.4)	1335 (15.0)		
Fibrillation	No	16 949 (87.0)	9377 (88.6)	7572 (85.0)	0.73 (0.67–0.79)	1.05 (0.99–1.12)
DM	Yes	2354 (12.1)	1398 (13.2)	956 (10.7)		
	No	17 137 (87.9)	9186 (86.8)	7951 (89.3)	1.26 (1.19–1.34)	1.22 (1.15–2.31)
Previous myocardial infarction	Yes	1525 (7.8)	1022 (9.7)	503 (5.6)		
	No	17 966 (92.2)	9562 (90.3)	8404 (94.4)	1.78 (1.60–1.78)	<u>2.08 (1.92–2.22)</u>
Intermittent claudication	Yes	685 (3.5)	403 (3.8)	282 (3.2)		
	No	18 806 (96.5)	10 181 (96.2)	8625 (96.8)	1.21 (1.03–1.41)	<u>1.30 (1.18–1.44)</u>
Alcohol consumption	Over limit†	1681 (8.6)	1352 (12.8)	329 (3.7)		
	Under limit	17 810 (91.4)	9232 (87.2)	8578 (96.3)	3.82 (3.37–4.32)	<u>3.03 (2.78–3.32)</u>
Smoking	Current	7782 (39.9)	4685 (44.3)	3097 (34.8)		
	Previous/never	11 709 (60.1)	5899 (55.7)	5810 (65.2)	1.05 (0.85–1.31)	<u>1.07 (0.92–1.26)</u>
BMI	Obese‡	3363 (17.3)	1885 (17.8)	1478 (16.6)		
	Not obese	16 128 (82.7)	8699 (82.2)	7429 (83.4)	1.08 (1.02–1.09)	<u>0.89 (0.83–0.95)</u>

*Adjusted for age, SSS score and all other (than 1 used as an outcome) cardiovascular risk profile variables.

†Defined as >14 and 21 drinks per week for women and men, respectively.

‡Defined as BMI ≥30 kg/m².

Excess Body Weight and Incidence of Stroke

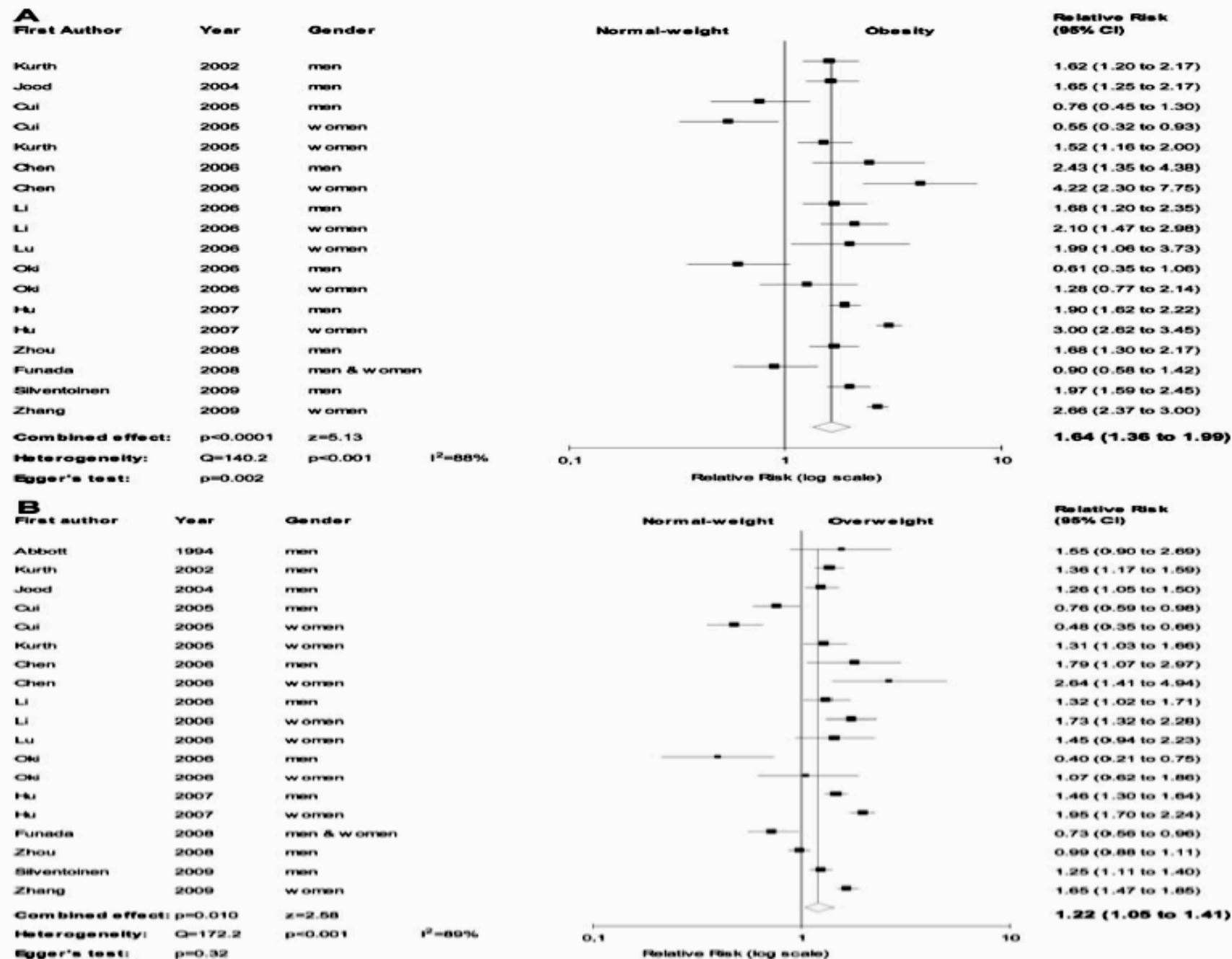


Figure 1. A, Risk of ischemic stroke in obese vs normal-weight subjects. B, Risk of ischemic stroke in overweight vs normal-weight subjects.

Association of Obesity and Central Fat Distribution With Carotid Artery Wall Thickening in Middle-Aged Women

Mario De Michele, MD; Salvatore Panico, MD; Arcangelo Iannuzzi, MD; Egidio Celentano, MD; Anna V. Ciardullo, MD; Rocco Galasso, MD; Lucia Sacchetti, PhD; Federica Zarrilli, PhD; M. Gene Bond, PhD; Paolo Rubba, MD

(Stroke. 2002;33:2923-2928.)

- 5000 donne di età media, 310 studiate con
- Le
- L'ne
- no

TABLE 3. Independent Relations Between Cardiovascular Risk Factors and Common Carotid IMT and IM Area as Determined by Multiple Regression Analyses

	IMT		IM Area	
	β (SE)	P	β (SE)	P
Model 1				
Age, y	0.008 (0.001)	0.0001	0.19 (0.04)	0.0001
Systolic BP, mm Hg	0.001 (0.001)	0.022	0.09 (0.02)	0.0001
BMI, kg/m ²	0.007 (0.002)	0.003	0.28 (0.06)	0.0001
R^2	30%		30%	
Model 2				
Age, y	0.007 (0.001)	0.0001	0.19 (0.04)	0.0001
Systolic BP, mm Hg	0.001 (0.001)	0.02	0.08 (0.01)	0.0001
WHR	0.41 (0.15)	0.006	12.3 (4.9)	0.01
R^2	28%		27%	

The following variables did not enter the regression models: LDL cholesterol, triglycerides, diastolic blood pressure, cigarette smoking, and insulin.

β (SE) indicates regression coefficient (standard error). R², the coefficient of determination, represents the percentage of the variation in the dependent variable explained by the independent variables in the model.

Reducing the risk of stroke in type 2 diabetes: pathophysiological and therapeutic perspectives

J Neurol (2009) 256:1603–1619

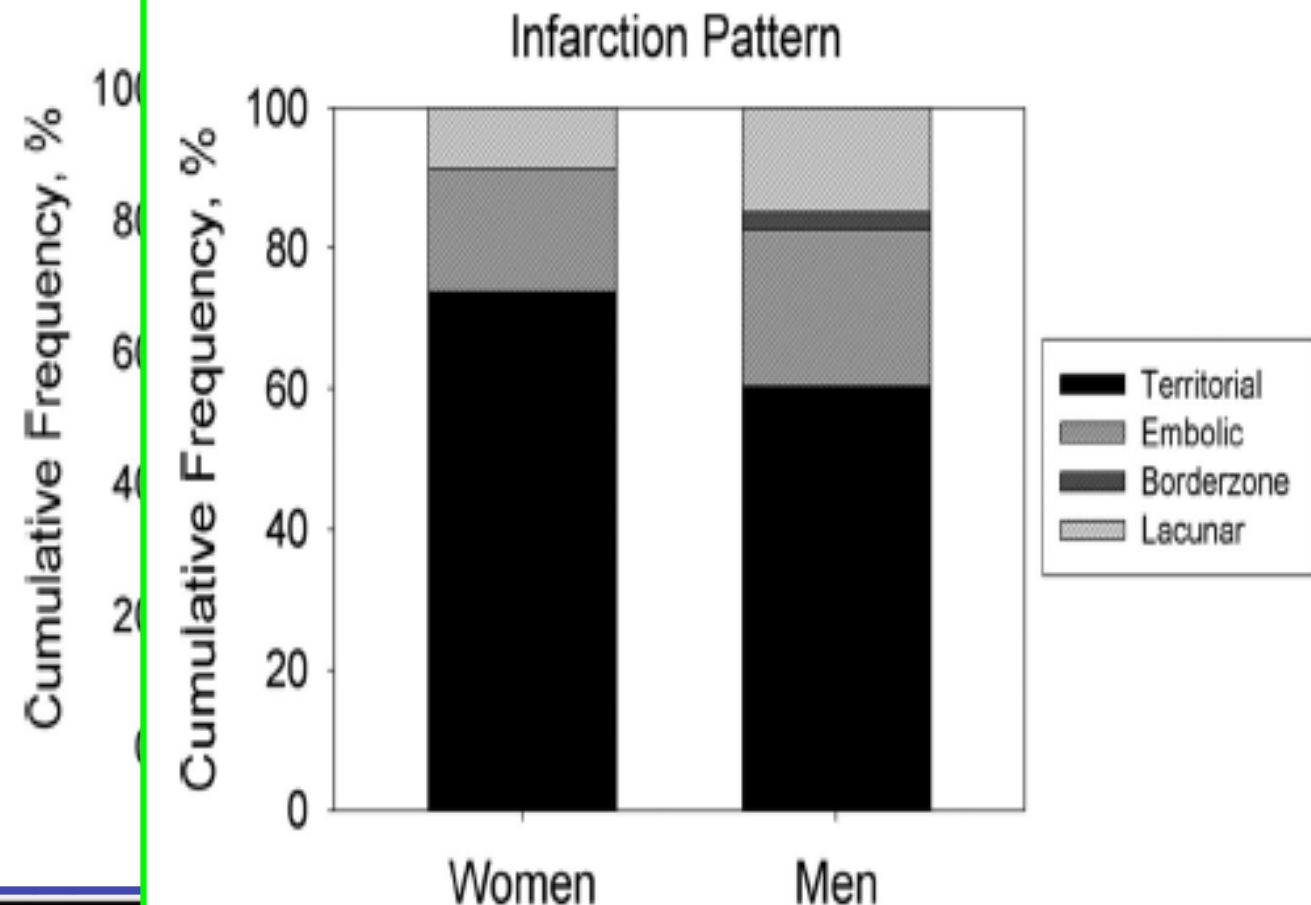
- **Il rischio di stroke è aumentato da 2 a 6 volte nei pazienti con diabete.** Nei giovani bianchi il rischio di stroke è di 10 volte maggiore, di sole 3 volte nelle donne di razza nera.
- Nel diabete di tipo 2 è più alta l'incidenza di ictus lacunare.
- **Il diabete inoltre raddoppia il rischio di ricorrenza di stroke**, ed aumenta il rischio di disabilità e mortalità dopo ictus. Anche correggendo per età ed altri fattori di rischio il rischio di ictus e mortalità rimane doppio in caso di diabete.
- **Mentre il rischio di recidiva dopo stroke tende a ridursi dopo il primo anno nei non diabetici, nei diabetici tende ad aumentare in base alla durata del diabete**

Gender Differences in Acute Ischemic Stroke Etiology, Stroke Patterns and Response to Thrombolysis

Conclusion—Differences of stroke lesion patterns in genders are paralleled by differences in etiology and risk factor profiles (women, cardioembolism; men, large and small vessel disease). Baseline characteristics, rates of rtPA-related and independent complications, as well as clinical outcomes were not different between women and men with AIS. (*Stroke*. 2009;40:2428-2432.)

Table 1. Baseline Data of Patients

n (%), Unless Noted	Femalen=111	Malen=126	Relative Risk	95% CI	P
Age, mean (SD)					
Clinical scores					
Baseline NIHSS, mean (SD)					
Pretreatment mRS>0					
Baseline mRS, median (IQR)					
Vascular risk factors					
Hypertension					
Diabetes mellitus					
Hyperlipidaemia					
History of smoking					
Coronary heart disease					
Atrial fibrillation					
PVD					
Prior stroke					
Prior TIA					
Pretreatment with					
Platelet inhibitors					
Anticoagulants					
Onset to needle time (min),					



Sex Differences in the Use of Intravenous rt-PA Thrombolysis Treatment for Acute Ischemic Stroke

Conclusions
likely to r
are warra

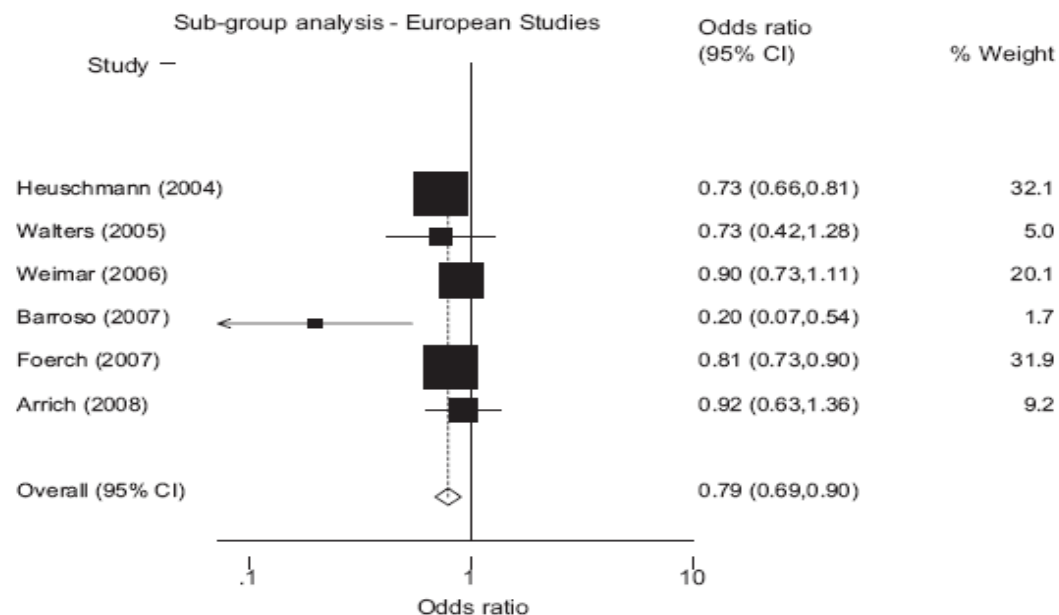
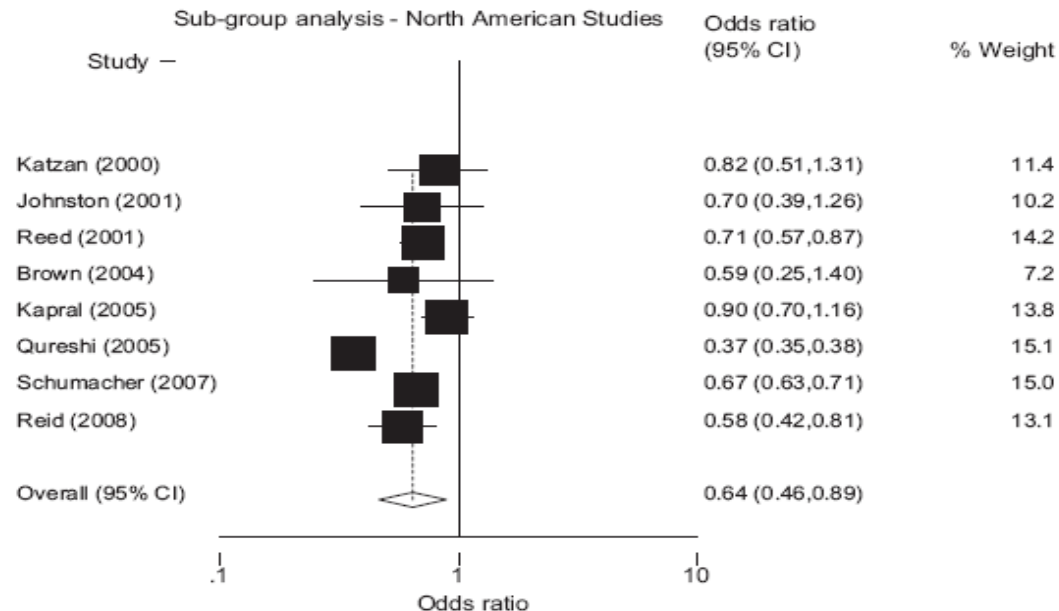


Figure 3. Subgroup analysis (North America vs Europe). Forest plots of the unadjusted OR of IV-rt-PA use in women compared to men in all acute ischemic stroke admissions. Random effects model. OR indicates lower rt-PA use in women compared to men.

The gender effect in stroke thrombolysis

Of CASES, controls, and treatment-effect modification



Neurology® 2008;71:1080-1083

- 1110 casi casi trattati 615 maschi e 505 femmine.

Table 2 Adjusted and unadjusted outcome in men and women

	Male, n/N (%; CI ₉₅)	Female, n/N (%; CI ₉₅)	p
Unadjusted			
mRS 0-1	226/608 (37.1%, 33.3%-41.1%)	178/494 (36.0%, 31.8%-40.4%)	0.706
sICH	33/615 (5.4%, 3.7%-7.5%)	17/505 (3.4%, 2.0%-5.3%)	0.112
Death	137/608 (22.5%, 19.3%-26.1%)	109/494 (22.1%, 18.5%-26.0%)	0.884
Adjusted based on predicted values for male and female using mean covariates*			
mRS 0-1	35.2% (31.4%, 39.1%)	38.2% (33.9%, 42.8%)	0.332
sICH	5.7% (4.0%, 7.9%)	2.4% (1.2%, 4.2%)	0.031
Death	23.3% (20.0%, 27.0%)	19.4% (16.0%, 23.2%)	0.168

*Exact 95% CI based on predicted outcome % and sample size for each gender group.
mRS = modified Rankin Score; sICH = symptomatic intracerebral hemorrhage.

The Metabolic Syndrome Is Associated With a Higher Resistance to Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Women Than in Men

2009;40:344-349.)

Table 2. Variables Associated With Resistance to Thrombolysis

	Arterial Recanalization (n=72)	Resistance to Lysis (n=53)	P Value
Age, y	67.2±12.1	67.9±9.5	0.731
Sex, male	43 (59.7)	32 (60.4)	0.941
Smoking	31 (43.1)	24 (45.3)	0.804
Hypertension	44 (61.1)	34 (64.2)	0.729
Diabetes mellitus (type 2)	11 (15.3)	19 (35.8)	0.008
Hypercholesterolemia	37 (51.4)	28 (52.8)	0.937
MetS	29 (40.3)	47 (88.7)	<0.001
Central obesity	43 (59.7)	44 (83)	0.005
High BP	44 (61.1)	35 (66)	0.572

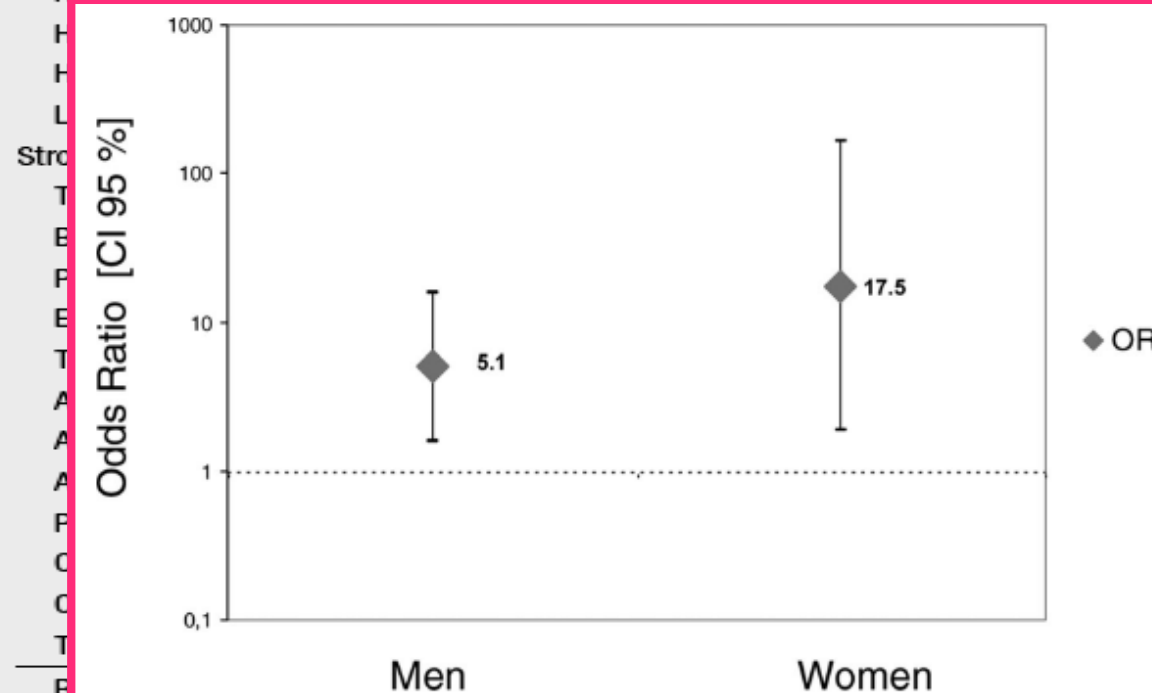


Figure. Multivariate logistic-regression model: impact of the MetS on the resistance to thrombolysis in men and women. Multivariable adjustment was performed by age, stroke etiology, history of diabetes, admission diastolic BP, and prebolus glycemia. ORs by sex were 5.1; 95% CI, 1.6 to 15.6 in men and 17.5; 95% CI, 1.9 to 163.1 in women.

Sex Differences and Similarities in the Management and Outcome of Stroke Patients

(*Stroke*. 2000;31:1833-1837.)

TABLE 3. Percentage of Elderly Stroke Survivors on Aspirin, Ticlopidine, and Warfarin Within 90 Days of Hospital Discharge, Based on Sex and Stratified by Age, in Ontario, Canada, 1993–1995

Age, y	M
65–74	40
75–84	38
≥85	36

TABLE 5. Stroke Survivor Discharge Destination in Ontario, Canada, 1993–1995

Age, y	Other Acute-Care Hospital, %	Rehabilitation Hospital, %	Chronic Care Facility, %	Home Care, %	Home, %	Other, %
<65						
Men	9.9	13.9	8.0	7.6	59.8	0.8
Women	10.7	13.6	7.4	10.7	56.6	1.1
65–74						
Men	7.4	13.3	13.8	11.5	53.2	0.7
Women	6.4	13.8	17.7	15.2	45.6	1.2
75–84						
Men	6.0	12.5	22.6	14.2	43.7	1.0
Women	4.0	12.4	28.3	16.6	36.7	2.0
>85						
Men	4.1	8.4	35.5	13.8	36.3	1.9
Women	2.0	8.0	46.0	13.2	28.1	2.7
Overall						
Men	7.4	12.8	16.8	11.5	50.6	0.9
Women	5.4	12.2	25.2	14.6	40.9	1.8

The differences in discharge destination between men and women are significant at $P < 0.001$ for all age groups and overall.

Il Progetto “Promozione dell’assistenza all’ictus cerebrale in Italia” è stato finanziato dal ministero della Salute, Centro nazionale per la prevenzione e il controllo malattie - Ccm, Grant Capitolo n. 4393 del 2007

Referenti scientifici:

Domenico Inzitari (Firenze), Bianca Maria Polizzi (Roma)

Unità Operative:

Domenico Consoli (Vibo Valentia), Donata Guidetti (Piacenza), Maurizia Rasura (Roma), Maria Luisa Sacchetti (Roma)

Comitato Scientifico:

Livia Candelise (Milano), Leandro Provinciali (Ancona), Danilo Toni (Roma)



direttore responsabile
ELIA ZAMBONI

coordinatore editoriale
Roberto Turno

Allegato al n. 32-33
del 6-12 settembre 2011
reg. Trib. Milano n. 679 del 7/10/98

Tabella 4

Motivi per cui non sa definire cos'è l'ictus, per sesso (val. %)			
	Maschi	Femmine	TOTALE
Non mi interesso in generale di patologie e di salute	32,1	20,7	26,1
Ne ho sentito parlare ma lo confondo con altre patologie	60,6	75,2	68,3
Non ne ho mai sentito parlare	7,3	4,1	5,7
TOTALE	100,0	100,0	100,0
Fonte: indagine A.L.I.Ce Italia Onlus, Università di Firenze e Censis 2010			

Tabella 24

Dove e con chi vivono i pazienti, per genere del paziente (val. %)			
	Uomini	Donne	TOTALE
<i>Dove vivono</i>			
A casa propria	91,4	83,4	87,4
A casa dei figli	3,0	11,8	7,4
A casa di altri parenti	3,4	3,9	3,7
A casa di amici	0,9	–	0,4
Istituto/casa di cura	1,3	0,9	1,1
TOTALE	100,0	100,0	100,0
<i>Con chi vivono</i>			
Solo con il coniuge	51,7	24,4	37,9
Con coniuge e figli	17,5	13,9	15,7
Solo con uno/più figli	6,8	19,3	13,1
Solo con la badante	7,7	17,2	12,5
Solo con altri parenti	3,4	8,4	5,9
Da solo	6,4	3,4	4,9
Con badante e coniuge e/o figli	3,8	6,3	5,1
Casa di riposo o Rsa	–	3,4	1,7
Altro	2,6	3,8	3,2
TOTALE	100,0	100,0	100,0
<i>Fonte: indagine A.L.I.Ce Italia Onlus, Università di Firenze e Censis 2010</i>			

Tabella 35

Il profilo anagrafico dei caregiver, per genere del paziente (val. %)

	Uomini	Donne	TOTALE
Maschio	12,4	36,0	24,3
Femmina	87,6	64,0	75,7
TOTALE	100,0	100,0	100,0
Fino a 45 anni	14,5	23,6	19,1
Da 46 a 54 anni	28,1	29,5	28,8
Da 55 a 64 anni	24,1	23,6	23,9
65 anni e oltre	33,3	23,2	28,2
TOTALE	100,0	100,0	100,0
Fonte: indagine A.L.I.Ce Italia Onlus, Università di Firenze e Censis 2010			

Tabella 36**Il rapporto di parentela dei caregiver con il loro paziente, per genere del paziente (val. %)**

	Uomini	Donne	TOTALE
Coniuge/convivente	54,3	21,0	37,5
Figlio/a	31,2	55,9	43,6
Nuora/genero	1,7	3,4	2,5
Altra parentela	7,3	13,0	10,2
Nessuna parentela	5,6	6,7	6,1
TOTALE	100,0	100,0	100,0

Fonte: indagine A.L.I.Ce Italia Onlus, Università di Firenze e Censis 2010

- Le donne sono protette dalla patologia cerebrovascolare prima della menopausa, prima di tutto dall' azione degli estrogeni che inducono vasodilatazione, aumentano il flusso vascolare dopo occlusione ed hanno effetti antiossidanti ed anti-infiammatori, hanno un' azione inibitoria sulle piastrine, neuroprotettiva sulle cellule cerebrali.
- La menopausa precoce aumenta il rischio cerebrovascolare (<42 aa).

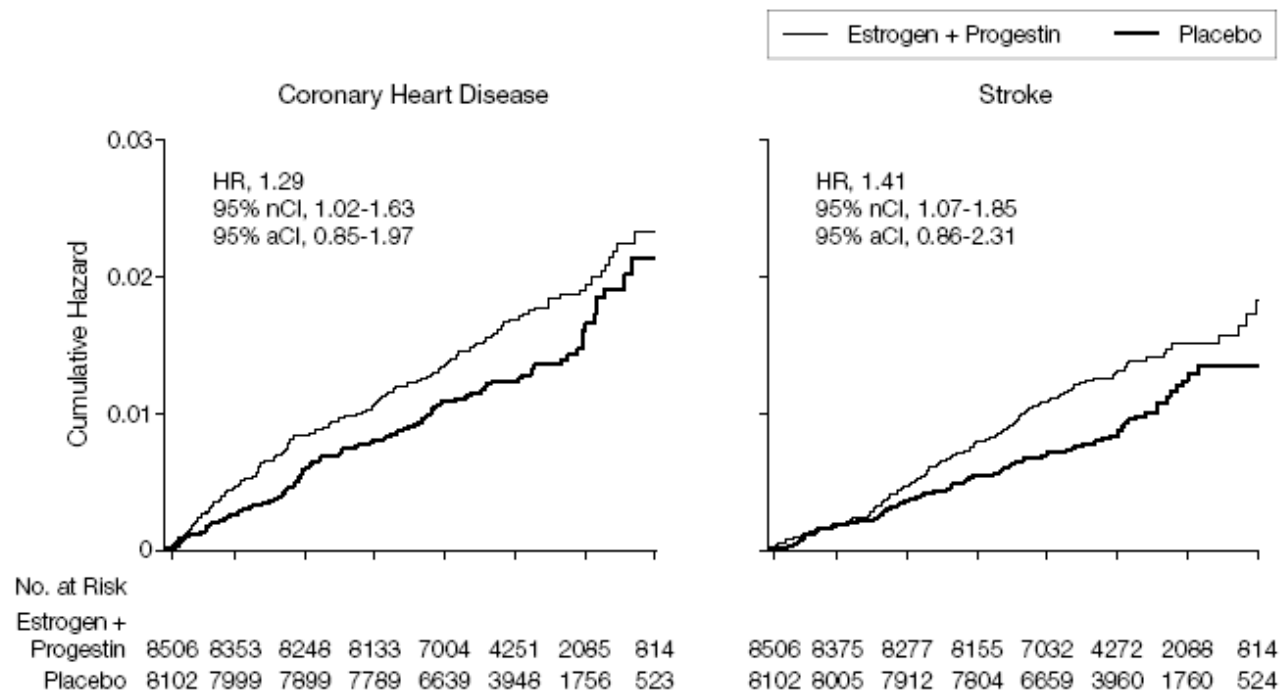
Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women

Principal Results From the Women's Health Initiative
Randomized Controlled Trial

JAMA. 2002;288:321-333

- 16.608 donne post menopausa, età 50-79, follow-up medio 5,2 anni

hazard ratios (HRs) (nominal 95% confidence intervals [CIs]) were as follows: CHD, 1.29 (1.02-1.63) with 286 cases; breast cancer, 1.26 (1.00-1.59) with 290 cases; stroke, 1.41 (1.07-1.85) with 212 cases; venous thromboembolism, 1.41 (1.07-1.85) with 112 cases; total mortality, 0.66 (0.45-0.98) with 331 cases. Corresponding HRs for total cancer, 0.76 (0.61-0.95) for total mortality, and 1.15 (1.03-1.28) for total mortality attributable to estrogen plus progestin. There were 6 fewer invasive breast cancer events per 10,000 person-years attributable to estrogen plus progestin and 8 more invasive breast cancer events per 10,000 person-years attributable to placebo. The excess risk of events included in the composite end point was 10.4 events per 10,000 person-years attributable to estrogen plus progestin and 6.7 events per 10,000 person-years attributable to placebo.



Biological mechanisms of stroke prevention by physical activity in type 2 diabetes

- Vi sono dati epidemiologici convincenti sulla prevenzione del diabete e sul rallentamento della sua progressione e prevenzione delle complicanze e l'attività fisica regolare.
- Gli studi epidemiologici suggeriscono che l'**aumento dell' 1% dell' emoglobina glicosilata è associato all' aumento del 18% di patologia cerebrovascolare.**
- **La riduzione dell' 1% HbA1c riduce del 37% il rischio di complicazioni microvascolari.**

- I diabetici in genere hanno altri fattori di rischio cardiovascolare
- L'ipertensione è un fattore di rischio per i pazienti diabetici, con un rischio relativo di 2,5
- Una iperlipidemia è un rischio per i diabetici

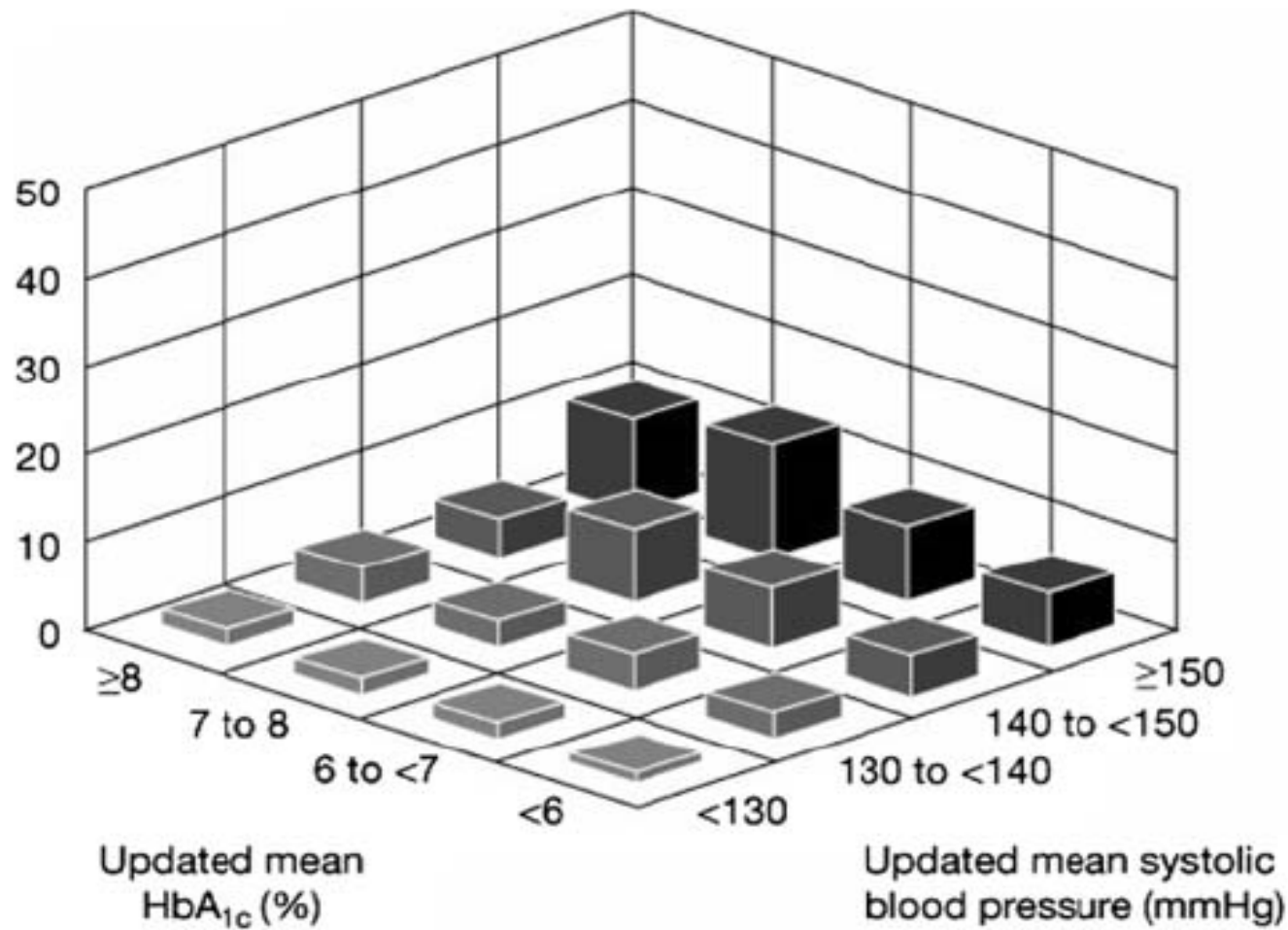


Fig. 1 Observational association between HbA_{1c} and/or systolic blood pressure and fatal/non-fatal stroke in the UKPDS [3, 122, 123]

Ipertensione e diabete

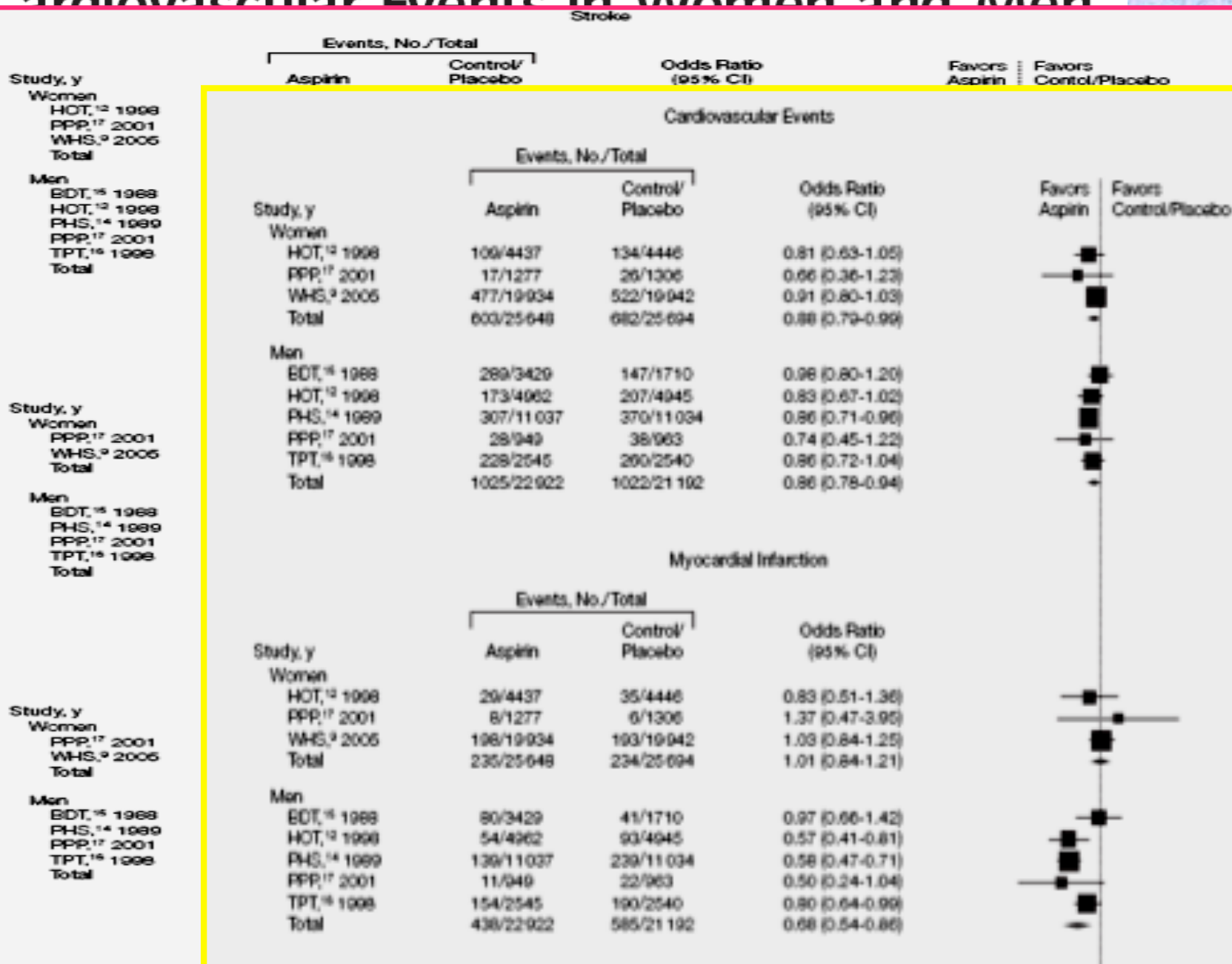
- HOPE : Ramipril ha dimostrato una significativa riduzione del 33% dello stroke nei trattati diabetici con o senza storia cerebrovascolare.
- PREGRESS : in pazienti con precedente stroke trattati con perindopril + indapamide, riduzione del RRR del 38% di recidiva di ictus fatale e non fatale nei diabetici (28% non diabetici)
- PRoFESS pazienti con recente stroke ischemico il telmisartan non ha ridotto lo stroke ricorrente sia nei pazienti con o senza diabete
- Una metanalisi di 27 trials ha evidenziato un beneficio della terapia ipotensiva nei pazienti diabetici tipo 2 (RRR 31% con ace-inibitori e 53% calcio antagonisti)

- Una metanalisi di 14 studi con statine ha mostrato una riduzione significativa del 21% di RRR nei diabetici, di stroke fatali e non fatali per mmol/L di riduzione di LDL-C. Stesso effetto per eventi cerebrovascolari pre-esistenti o meno, per donne e uomini, con ipertensione o meno.
- Metanalisi dei fibrati non significativa

Antiaggreganti e diabete

- Metanalisi di 200 trials con antiaggreganti, principalmente ASA in prevenzione primaria, 22% di riduzione di RRR, ma solo 7% nei diabetici.
- JPAD trials ASA a basse dosi non significativa riduzione di eventi aterosclerotici cardiaci, cerebrali, periferici (RRR=20%), 16% per gli stroke.
- Studio POPADAD P. con diabete 1 e 2 e vasculopatia periferica ASA non significativo per prevenzione IMA ed stroke (RRR =1,23% per entrambe, solo stroke non fatali end point secondario RRR=29% ns).
- Cilostazolo in pazienti con stroke non cardioembolico RRR 64% per eventi ricorrenti

Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Women and Men



Anticoagulanti orali e FA

- Indicazione a trattare i pazienti con FA, non a basso rischio con anticoagulanti orali.
- Studio WARIS II in pazienti con IMA suggerisce una minore efficacia del warfarin per IMA ricorrente, morte e stroke nei pazienti con diabete

Trattamento intensivo della glicemia

- Una metanalisi di 6 studi, comprendente gli UKPDS ha mostrato una riduzione del 42% degli stroke nel gruppo intensivo.
- Due larghi studi di prevenzione primaria/secondaria ADVANCE e ACCORG non hanno mostrato differenze
- Lo studio PROspective con pioglitazone, ha mostrato una riduzione del 19% del RRR di stroke nei pazienti con precedente patologia vascolare ns., ma del 47% degli stroke ricorrenti.

Serious Cardiovascular Outcomes in Diabetes

The Role of Hypoglycemia

(*Circulation*. 2011;123:342-348.)

- Gli episodi ipoglicemici sono associati ad aumentata attività del sistema simpatico da rilascio di catecolamine, con tachicardia ed aumento della pressione, con possibilità di destabilizzare le placche aterosclerotiche.
- Inoltre aumento dell' aggregazione piastrinica e dell' ematocrito che possono precipitare ischemie cardiache o cerebrali

- Nello studio ADVANCE rischio di ipoglicemia di 1,9 volte più alto nel gruppo intensivo, e di 3 volte più alto negli studi ACCORD e UKPDS.
- Nonostante questo nella metanalisi lieve vantaggio per la terapia intensiva per IMA, stroke non fatale e morte cardiovascolare (OR 0,91, 95%CI 0,84-0.99), ma non significativo per lo stroke

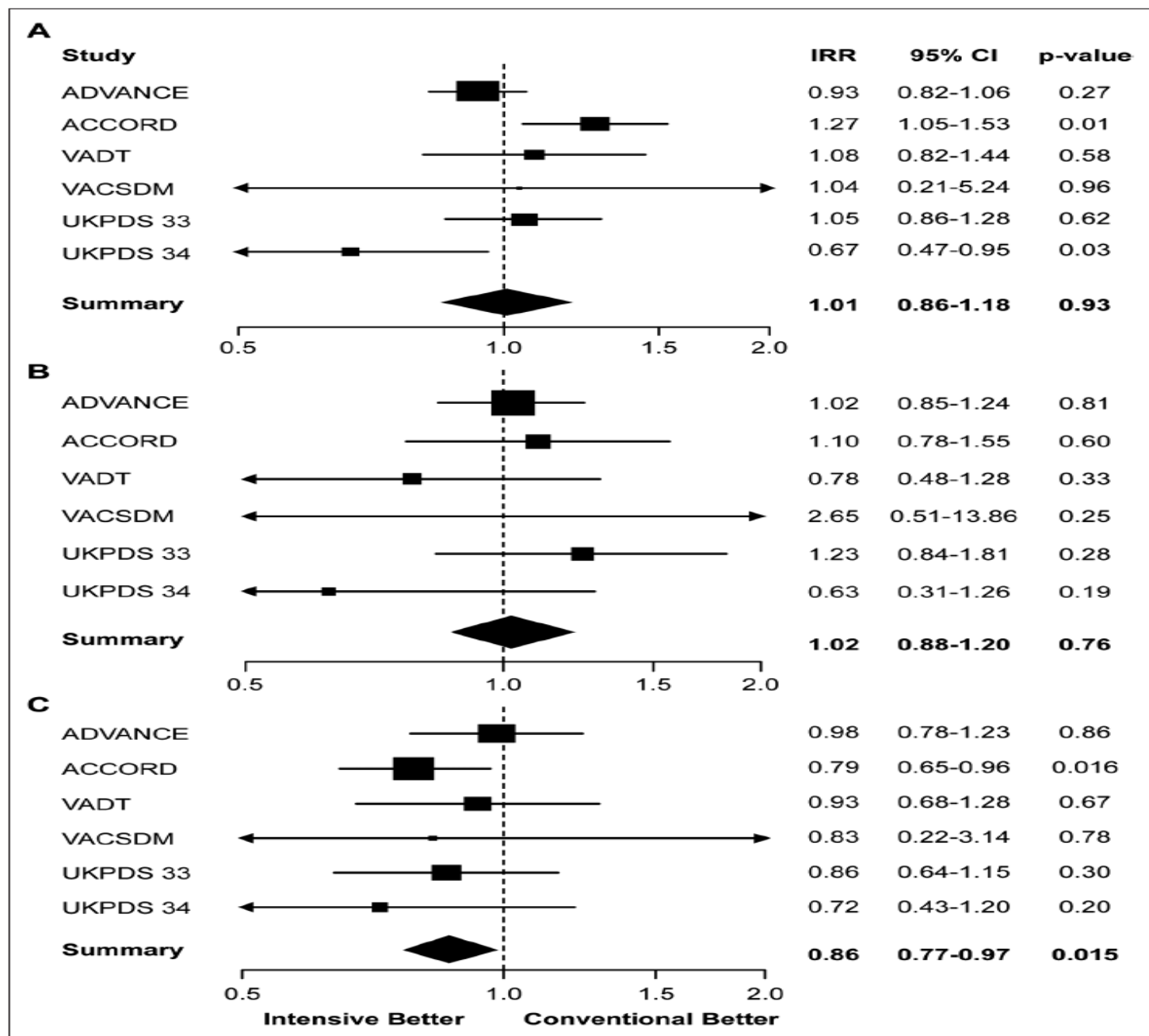


Figure 1. Incidence rate ratios for a) all-cause mortality, b) non-fatal stroke, and c) non-fatal myocardial infarction in patients randomised to intensive glucose or standard control.

Terapie multiple

- Lo studio STENO-2 ha valutato il trattamento intensivo dell' iperglicemia, ipertensione, dislipidemia, microalbuminuria, ed ASA, in pazienti diabetici con microalbumina, rispetto al trattamento standard. Riduzione significativa del 79% del RRR, 10% del rischio assoluto al follow-up di 7,8 aa dello stroke.

