

Hubungan antara perubahan
proteinuria dan risiko infark serebral
pada populasi Korea



1 Pendahuluan

Stroke adalah penyebab utama kedua kecacatan dan kematian di seluruh dunia



Stroke iskemik yang diakibatkan berkurangnya suplai darah dan oksigen ke otak



Paling sering: tromboemboli



peningkatan insiden global infark serebral dengan bertambahnya usia terutama wanita berusia 50 hingga 69 tahun atau lebih



indikator klinis untuk peningkatan risiko infark serebral dalam hal mengidentifikasi kelompok risiko tinggi infark serebral.



1

Pendahuluan

Proteinuria merupakan faktor risiko potensial untuk penyakit kardiovaskular termasuk stroke sebagai pengganti penanda kerusakan ginjal



proteinuria dikaitkan dengan risiko stroke yang lebih tinggi, dengan risiko terbesar untuk stroke iskemik

proteinuria awal yang diukur dengan tes dipstik urin merupakan faktor risiko independen untuk kejadian pertama stroke iskemik sehingga menjadi indikator potensial untuk peningkatan risiko infark serebral .

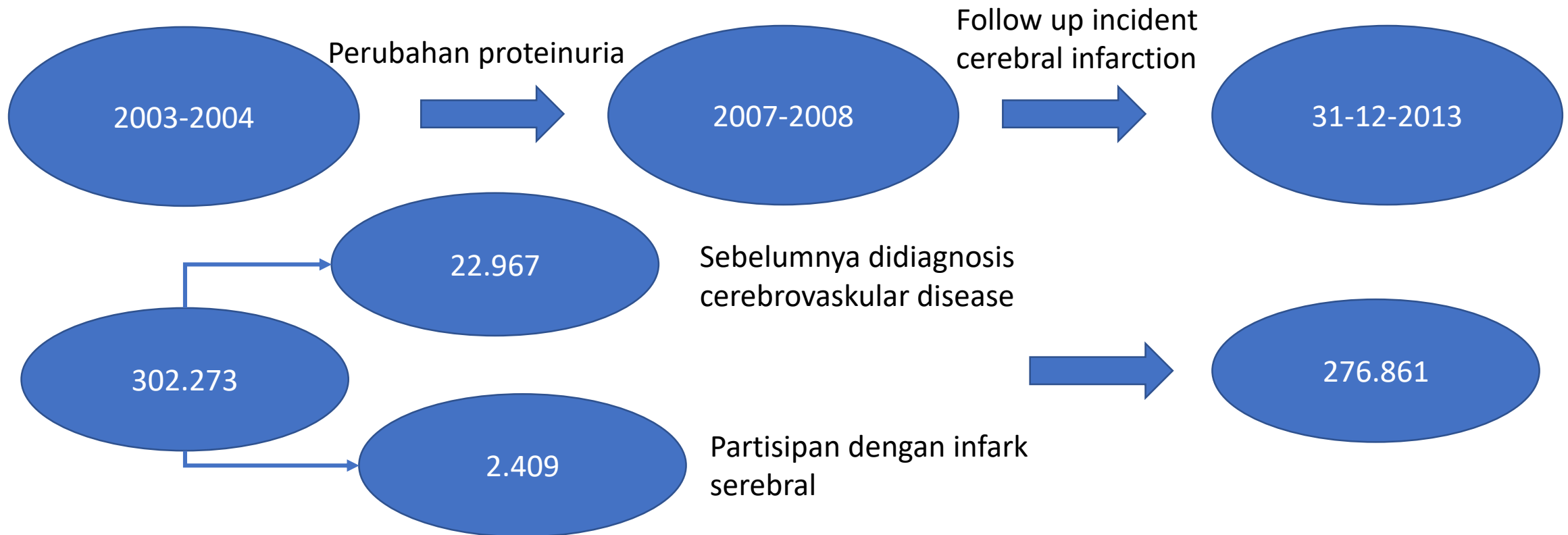
Proteinuria dipengaruhi oleh efek obat antihipertensi, pengobatan penyakit ginjal, merokok dan adipositas.

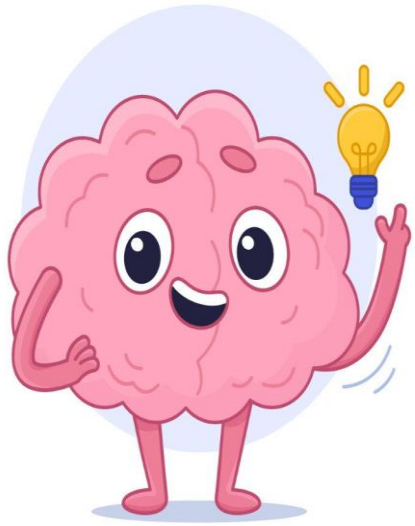
data yang dipublikasikan tidak cukup untuk mengidentifikasi hubungan antara perubahan proteinuria dan risiko infark serebral -> risiko infark serebral menurut perubahan proteinuria yang dinilai dengan tes dipstik urin

2 Peserta dan metode

National health insurance service (NHIS) dan National Health Information Database (NHID)

orang dewasa Korea berusia di atas 40 tahun harus menerima pemeriksaan kesehatan nasional setiap tahun atau dua tahun sekali





Variabel

- negative (negative \rightarrow negative)
- resolved (proteinuria $\geq 1+$ \rightarrow negative)
- incident (negative \rightarrow proteinuria $\geq 1+$)
- persistent (proteinuria $\geq 1+$ \rightarrow proteinuria $\geq 1+$)

- Status merokok (tidak pernah merokok, mantan perokok dan perokok saat ini)
- Asupan alkohol didefinisikan sebagai setidaknya lebih dari 3 kali per minggu.
- Aktivitas fisik didefinisikan sebagai melakukan aktivitas fisik intensitas sedang minimal 30 menit per hari lebih dari 4 hari setiap minggu.
- Indeks massa tubuh (BMI) dihitung sebagai berat badan (kg) dibagi dengan kuadrat tinggi badan (meter).
- Tekanan darah sistolik (BP) dan tekanan darah diastolik diukur oleh pemeriksa terlatih.
- Data laboratorium berikut diukur pada saat yang sama dengan para peserta menjalani pemeriksaan kesehatan: glukosa darah puasa, kolesterol total, aspartat aminotransferase (AST)



- means \pm (standard deviation) or medians (interquartile range) untuk variabel kontinyu
- persentase angka untuk variabel kategori
- Uji ANOVA satu arah dan uji X2 digunakan untuk menganalisis perbedaan statistik di antara karakteristik peserta penelitian pada saat pendaftaran sehubungan dengan empat kelompok perubahan proteinuria
- Untuk mengevaluasi hubungan antara perubahan proteinuria dan risiko insiden infark serebral menggunakan model hazard proporsional Cox untuk memperkirakan rasio hazard (HR) yang disesuaikan dan 95% interval kepercayaan (CI) untuk insiden infark serebral
- Multivariat -> usia, jenis kelamin, BMI, tekanan darah sistolik, glukosa darah puasa, kolesterol total, GGT, status merokok, asupan alkohol, dan aktivitas fisik
- proportional hazard assumption -> menguji validitas model Cox-proportional hazard

Table 1
Baseline clinical characteristics of study participants according to the changes in proteinuria (N = 276,861).

Characteristic	Overall	Categories of changes in proteinuria (from 2003 to 2004 to 2007–2008)				P-for trend*
		Negative (n = 267,998)	Resolved (n = 3,759)	Incident (n = 4,385)	Persistent (n = 719)	
Total person-year	1,555,946.8	1,506,950.7	20,976.6	24,127.3	3,892.2	
Average person-year	5.62 ± (0.91)	5.62 ± (0.90)	5.58 ± (1.08)	5.50 ± (1.12)	5.41 ± (1.24)	<0.001
Age (years)	56.5 ± (8.6)	56.5 ± (8.6)	57.9 ± (9.0)	57.9 ± (9.0)	58.7 ± (9.3)	<0.001
Sex						<0.001
Male (%)	156,891 (56.67)	151,657 (56.59)	2,015 (53.60)	2,728 (62.21)	491 (68.29)	
Female (%)	119,970 (43.33)	116,341 (43.41)	1,744 (46.40)	1,657 (37.79)	228 (31.71)	
BMI (kg/m ²)	24.0 ± (2.9)	23.9 ± (2.9)	24.6 ± (3.2)	24.5 ± (3.2)	25.0 ± (3.4)	<0.001
Systolic BP (mmHg)	125.3 ± (15.7)	125.2 ± (15.7)	128.1 ± (16.7)	130.1 ± (17.6)	134.6 ± (18.7)	<0.001
Diastolic BP (mmHg)	78.0 ± (10.2)	77.9 ± (10.2)	79.1 ± (10.7)	80.4 ± (11.3)	81.4 ± (11.2)	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	198.5 ± (36.6)	198.4 ± (36.5)	199.4 ± (39.0)	203.8 ± (42.5)	201.9 ± (42.7)	<0.001
Fasting blood glucose (mg/dL)	99.2 ± (25.4)	98.8 ± (24.7)	105.6 ± (34.4)	113.6 ± (43.0)	121.0 ± (46.5)	<0.001
AST (U/L)	24 (20–29)	23 (20–29)	24 (20–30)	24 (20–31)	24 (19–30)	<0.001
ALT (U/L)	21 (16–29)	21 (16–29)	22 (16–31)	23 (17–33)	23 (16–32)	<0.001
GGT (U/L)	25 (17–41)	25 (17–41)	26 (17–46)	30 (19–55)	31 (20–52)	<0.001
Smoking status						<0.001
Never smoker (%)	188,139 (71.70)	182,243 (71.75)	2,634 (73.58)	2,803 (67.97)	459 (67.40)	
Ex smoker (%)	25,923 (9.88)	25,037 (9.86)	329 (9.19)	473 (11.47)	84 (12.33)	
Current smoker (%)	48,320 (18.42)	46,717 (18.39)	617 (17.23)	848 (20.56)	138 (20.26)	
Alcohol intake (%)	27,386 (10.06)	26,429 (10.03)	365 (9.87)	522 (12.15)	70 (9.86)	<0.001
Physical activity (%)	68,057 (25.00)	65,747 (24.95)	991 (26.80)	1,138 (26.43)	181 (25.53)	0.004
Anti-platelets medication (%)	20,017 (7.23)	18,743 (6.99)	534 (14.21)	584 (13.32)	156 (21.70)	<0.001
Anti-coagulants medication (%)	483 (0.17)	442 (0.16)	12 (0.32)	24 (0.55)	5 (0.70)	<0.001
Incident cerebral infarction (%)	10,966 (3.96)	10,419 (3.89)	207 (5.51)	286 (6.52)	54 (7.51)	<0.001
Death from cerebral infarction (%)	193 (0.069)	174 (0.064)	16 (0.425)	12 (0.273)	1 (0.139)	<0.001

Data are means (standard deviation), medians (interquartile range), or percentages. *P-value by ANOVA-test for continuous variables and Chi square test for categorical variables. Negative: negative → negative, Resolved: proteinuria ≥ 1+ → negative, Incident: negative → proteinuria ≥ 1+, Persistent: proteinuria ≥ 1+ → proteinuria ≥ 1+.



menunjukkan karakteristik dasar dari peserta penelitian dalam empat kelompok perubahan proteinuria. Peserta penelitian dicirikan oleh usia paruh baya (usia rata-rata 56,5±8,6 tahun) dan laki-laki lebih banyak (56,67%). Dibandingkan dengan proteinuria negatif, kelompok lain ditandai dengan kondisi klinis yang lebih buruk termasuk usia yang lebih tua, dan tingkat BMI yang lebih tinggi, BP (sistolik dan diastolik), kolesterol total, glukosa darah puasa, dan proporsi perokok saat ini. Proporsi peserta dengan pengobatan antiplatelet dan anti-koagulan selama lebih dari satu tahun meningkat dalam urutan proteinuria negatif, teratasi, insiden, dan persisten.

Table 2

Hazard ratios and 95% confidence intervals for incident cerebral infarction according to changes in proteinuria.

	Person-year	Incidence cases	Incidence density (per 10,000 person-year)	Hazard ratios (95% Confidence Interval)	
				Unadjusted	Multivariate adjusted
Changes in proteinuria					
Negative	1,506,950.7	10,419	69.1	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Resolved	20,976.6	207	98.7	1.426 (1.243–1.636)	1.166 (1.009–1.347)
Incident	24,127.3	286	118.5	1.721 (1.530–1.935)	1.345 (1.188–1.522)
Persistent	3,892.2	54	138.7	2.020 (1.546–2.639)	1.443 (1.089–1.912)
<i>P</i> for trend				<0.001	0.004

Multivariate adjusted model was adjusted for age, sex, BMI, systolic BP, fasting blood glucose, total cholesterol, GGT, smoking status, alcohol intake and physical activity.

Negative: negative → negative, Resolved: proteinuria \geq 1+ → negative, Incident: negative → proteinuria \geq 1+, Persistent: proteinuria \geq 1+ → proteinuria \geq 1+.

menyajikan HR dan 95% CI untuk kejadian infark serebral menurut empat kelompok yang diklasifikasikan berdasarkan perubahan proteinuria pada semua peserta penelitian. Dalam analisis yang disesuaikan sepenuhnya, HR dan 95% CI untuk infark serebral meningkat secara signifikan dalam urutan proteinuria persisten, insiden, dan teratasi, dibandingkan dengan proteinuria negatif (referensi), (terselesaikan: 1,166 [1,009–1,347], insiden: 1,345 [1,188 –1,522], dan persisten: 1,443 [1,089– 1,912], *P* untuk tren = 0,004).



Table 3

Gender subgroup analysis for hazard ratios and 95% confidence intervals for incident cerebral infarction according to changes in proteinuria.

	Person-year	Incidence cases	Incidence density (per 10,000 person-year)	Hazard ratios (95% Confidence Interval)	
				Unadjusted	Multivariate adjusted
Men					
Changes in proteinuria					
Negative	836,682.3	5,560	66.5	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Resolved	10,993.7	119	108.2	1.628 (1.358–1.953)	1.284 (1.057–1.560)
Incident	14,705.9	170	115.6	1.744 (1.497–2.031)	1.351 (1.149–1.589)
Persistent	2,616.0	37	141.4	2.136 (1.547–2.951)	1.428 (1.014–2.012)
<i>P</i> for trend				<0.001	0.030
Women					
Changes in proteinuria					
Negative	670,268.4	4,859	72.5	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Resolved	9,982.9	88	88.1	1.216 (0.985–1.501)	1.042 (0.840–1.293)
Incident	9,421.4	116	123.1	1.702 (1.416–2.046)	1.329 (1.096–1.611)
Persistent	1,276.1	17	133.2	1.846 (1.147–2.972)	1.429 (0.874–2.337)
<i>P</i> for trend				<0.001	0.077

Multivariate adjusted model was adjusted for age, BMI, systolic BP, fasting blood glucose, total cholesterol, GGT, smoking status, alcohol intake and physical activity.

Negative: negative → negative, Resolved: proteinuria ≥ 1+ → negative, Incident: negative → proteinuria ≥ 1+, Persistent: proteinuria ≥ 1+ → proteinuria ≥ 1+.

Analisis subkelompok untuk jenis kelamin disajikan dalam Tabel 3. Pada pria, risiko infark serebral meningkat secara signifikan dalam urutan proteinuria persisten, insiden, dan teratasi, dibandingkan dengan proteinuria negatif (referensi), (terselesaikan: 1,284 [1,057– 1,560], insiden: 1,351 [1,149– 1,589], dan persisten : 1,428 [1,014–2,012], *P* untuk tren = 0,030). Wanita juga menunjukkan pola hubungan yang sama antara perubahan proteinuria dan risiko infark serebral statistik tidak signifikan dengan CI 95% tersebar luas pada proteinuria teratasi dan proteinuria persisten (negatif: referensi, teratasi: 1,042 [0,840–1,293], insiden: 1,329 [1,096–1,611], dan persisten: 1,429 [0,874– 2,337], *P* untuk tren = 0,077).





PEMBAHASAN

- >> Proteinuria persisten
- proteinuria yang persisten dan onset baru proteinuria merupakan faktor risiko potensial untuk kejadian infark serebral
- sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa perubahan proteinuria dikaitkan dengan risiko penyakit kardiovaskular



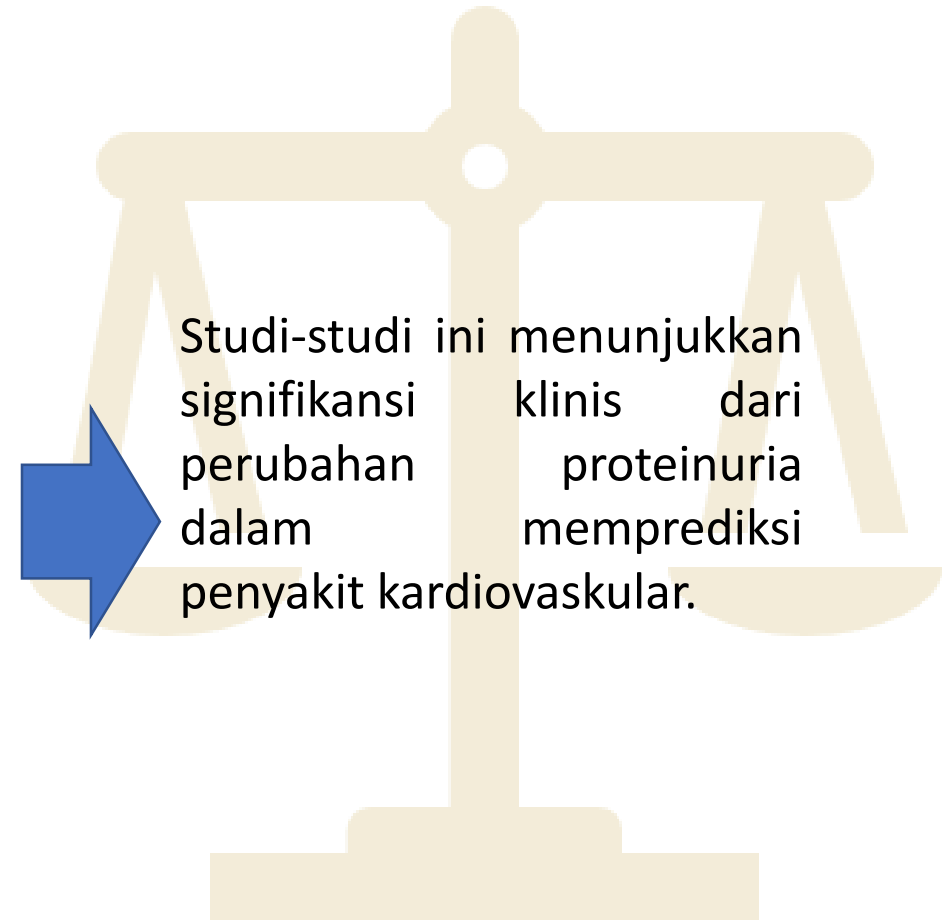
Analisis gabungan dari 7 studi kohort

proteinuria persisten merupakan faktor risiko potensial untuk penyakit kardiovaskular sebagai penanda kerusakan fungsi ginjal yang berkelanjutan

Studi kami menunjukkan bahwa semua pola perubahan proteinuria menghasilkan peningkatan risiko infark serebral, dibandingkan dengan proteinuria negatif.



Pesola et al. menunjukkan bahwa proteinuria persisten dan insiden proteinuria merupakan prediktor mortalitas kardiovaskular dalam analisis prospektif untuk 10.000 orang dewasa. Dalam analisis untuk 23.480 pasien dari dua uji klinis, peningkatan albuminuria yang lebih besar dikaitkan dengan sekitar 50% tingkat kematian yang lebih tinggi, dan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular yang merugikan termasuk stroke



Studi-studi ini menunjukkan signifikansi klinis dari perubahan proteinuria dalam memprediksi penyakit kardiovaskular.



Wang dkk. -> perubahan proteinuria selama 2 tahun dikaitkan dengan kejadian stroke pada 24.300 orang dengan hipertensi



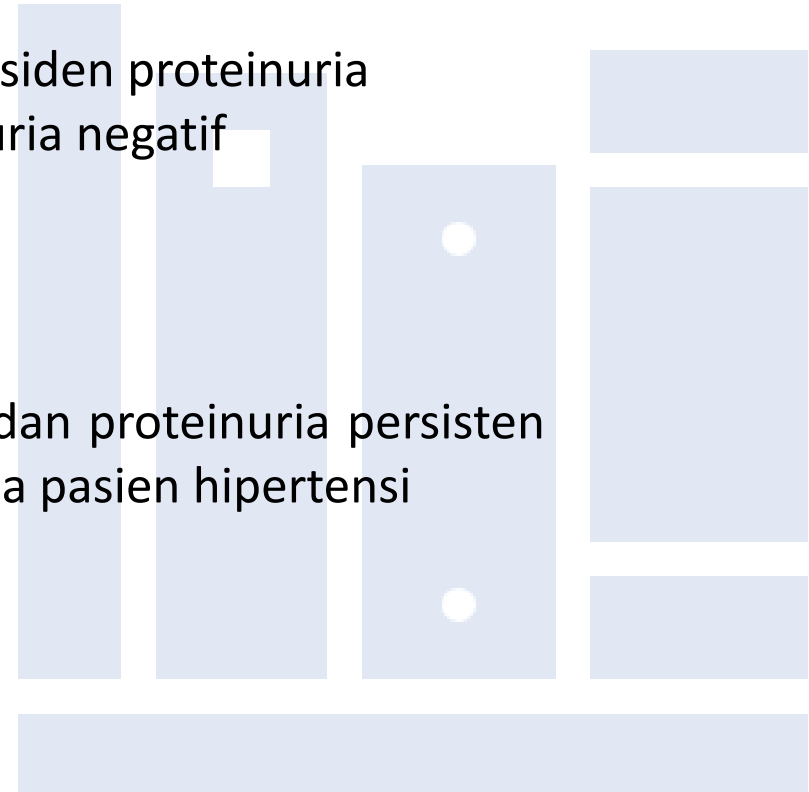
risiko stroke iskemik meningkat secara signifikan pada insiden proteinuria dan proteinuria persisten dibandingkan dengan proteinuria negatif



Temuan mereka menunjukkan bahwa insiden proteinuria dan proteinuria persisten merupakan faktor risiko potensial untuk infark serebral pada pasien hipertensi



Studi ini memperluas hubungan antara perubahan proteinuria dan infark serebral ke dalam populasi umum. Mengevaluasi perubahan serial proteinuria mungkin merupakan cara yang berguna untuk memprediksi risiko infark serebral





Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa proteinuria terlibat dalam aktivasi molekul protrombotik endotel, adhesi platelet dan agregasi eritrosit, bertanggung jawab untuk patogenesis infark serebral melalui hiperkoagulabilitas



proteinuria persisten dan proteinuria onset baru mencerminkan perburukan kondisi predisposisi infark serebral



Dalam penelitian kami, peserta dengan proteinuria yang pernah termanifestasi (terselesaikan, insiden dan proteinuria persisten) memiliki profil metabolisme yang merugikan pada BMI, BP, kolesterol total, dan glukosa puasa dibandingkan peserta dengan proteinuria negatif

Peserta dengan proteinuria yang pernah termanifestasi memiliki prevalensi awal sindrom metabolik yang lebih tinggi daripada peserta dengan proteinuria negatif.



Sindrom metabolik secara independen terkait dengan peningkatan risiko stroke iskemik





10% penurunan proteinuria dikaitkan dengan 29% penurunan risiko stroke di antara pasien hipertensi dan diabetes.

masih belum pasti bagaimana proteinuria yang pernah bermanifestasi tetapi menghilang memengaruhi risiko penyakit kardiovaskular termasuk infark serebral



tingkat penurunan proteinuria berkorelasi dengan penurunan kejadian kardiovaskular pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2

Penurunan proteinuria diketahui menguntungkan dalam mengurangi risiko penyakit kardiovaskular



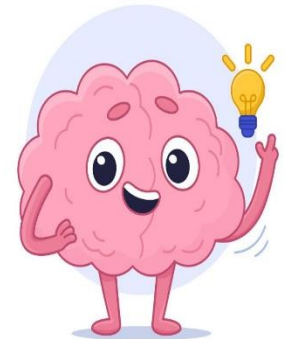
Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa bahkan proteinuria teratasi menghasilkan lebih dari 16% dan 28% peningkatan risiko infark serebral di antara semua peserta dan laki-laki



risiko infark serebral tetap ada bahkan setelah remisi proteinuria pada peserta dengan proteinuria yang pernah bermanifestasi.



Meskipun proteinuria teratasi disertai risiko infark serebral lebih rendah daripada proteinuria persisten, perlu dilakukan pemantauan dan penatalaksanaan yang ketat untuk infark serebral pada orang dengan proteinuria yang pernah bermanifestasi



hubungan antara perubahan proteinuria dan risiko infark serebral

- laki-laki menunjukkan peningkatan SDM yang signifikan dan 95% CI untuk infark serebral pada kelompok dengan proteinuria yang termanifestasi satu kali
- risiko stroke yang disesuaikan dengan usia lebih tinggi pada pria dibandingkan dengan wanita

- wanita menunjukkan signifikansi statistik hanya pada kelompok insiden
- perempuan memiliki efek perlindungan terhadap infark serebral -> menurun drastis setelah menopause -> Penurunan estrogen
- Pada wanita setelah menopause, kekurangan estrogen mungkin memiliki kontribusi lebih besar terhadap perkembangan infark serebral daripada mekanisme patologis yang berhubungan dengan perubahan proteinuria



Research Presentation End

Kesimpulannya, risiko infark serebral meningkat pada semua jenis perubahan proteinuria termasuk proteinuria yang teratasi sekalipun. Proteinuria persisten disertai dengan risiko tertinggi, diikuti oleh insiden dan proteinuria teratasi. Pemantauan perubahan proteinuria dipstik urin dapat menjadi cara yang berguna untuk menilai risiko infark serebral

DAFTAR PUSTAKA

- for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18:439–458.
- [2] Shin TH, Lee DY, Basith S, Manavalan B, Paik MJ, Rybinnik I, et al. Metabolome changes in cerebral ischemia. *Cells* 2020;9:1630.
- [3] Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). *GBD Compare Data Visualization: IHME, University of Washington*; 2020. Accessed December 25, 2020.
- [4] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141: e139–596
- [5] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 2021;20:795–820.
- [6] Ninomiya T, Perkovic V, Verdon C, Barzi F, Cass A, Gallagher M, et al. Proteinuria and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis* 2009;53:417–25.
- [7] Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777–82.
- [8] Kelly DM, Rothwell PM. Proteinuria as an independent predictor of stroke: systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2020;15:29–38.
- [9] Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Impact of microalbuminuria on incident stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2010;41:2625–31.
- [10] Zhang C, Wang X, He M, Qin X, Tang G, Xu X, et al. Proteinuria is an independent risk factor for first incident stroke in adults under treatment for hypertension in China. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002639

- [11] Lee SM, Ha E, Ryoo JH. Urine protein levels predict future development of cerebral infarction in Koreans. *Yonsei Med J* 2022;63:66–71.
- [12] Bakris GL. Slowing nephropathy progression: focus on proteinuria reduction. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 Suppl 1(Suppl 1):S3–10.
- [13] Yong P, Hua W, Fei C, Huang FY, Xia TL, Liao YB, et al. The influence of body composition on renal function in patients with coronary artery disease and its prognostic significance: a retrospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15: 106.
- [14] Imai E, Ito S, Haneda M, Harada A, Kobayashi F, Yamasaki T, et al. Effects of blood pressure on renal and cardiovascular outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and overt nephropathy: a post hoc analysis (ORIENT-blood pressure). *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:447–54.
- [15] Lee J, Lee JS, Park SH, Shin SA, Kim K. Cohort profile: the national health insurance service-national sample cohort (NHIS-NSC). *South Korea Int J Epidemiol* 2017;46:e15.
- [16] Nagata M, Ninomiya T, Kiyohara Y, Murakami Y, Irie F, Sairenchi T, et al. Prediction of cardiovascular disease mortality by proteinuria and reduced kidney function: pooled analysis of 39,000 individuals from 7 cohort studies in Japan. *Am J Epidemiol.* 2013;178:1–11.
- [17] Pesola GR, Argos M, Chen Y, Parvez F, Ahmed A, Hasan R, et al. Dipstick proteinuria as a predictor of all-cause and cardiovascular disease mortality in Bangladesh: a prospective cohort study. *Prev Med* 2015;78:72–7.
- [18] Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1353–64.
- [19] Wang A, Dai L, Su Z, Chen S, Li J, Wu S, et al. Proteinuria and risk of stroke in patients with hypertension: the Kailuan cohort study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018;20:765–74.
- [20] Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):III27–III32.

- [21] Gorelick PB, Wong KS, Bae HJ, Pandey DK. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke* 2008; 39:2396–9.
- [22] Hirano T, Kashiwazaki K, Moritomo Y, Nagano S, Adachi M. Albuminuria is directly associated with increased plasma PAI-1 and factor VII levels in NIDDM patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;36:11–8.
- [23] Knöobl P, Schernthaner G, Schnack C, Pietschmann P, Griesmacher A, Prager R, et al. Thrombogenic factors are related to urinary albumin excretion rate in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993;36:1045–50.
- [24] Arenillas JF, Moro MA, D'avalos A. The metabolic syndrome and stroke: potential treatment approaches. *Stroke* 2007;38:2196–203.
- [25] Fornoni A, Raij L. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction. *Curr Hypertens Rep* 2005;7(2):88–95.
- [26] Savarese G, Dei Cas A, Rosano G, D'Amore C, Musella F, Mosca S, et al. Reduction of albumin urinary excretion is associated with reduced cardiovascular events in hypertensive and/or diabetic patients. A meta-regression analysis of 32 randomized trials. *Int J Cardiol* 2014;172:403–10.
- [27] Araki S, Haneda M, Koya D, Hidaka H, Sugimoto T, Isono M, et al. Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007;56:1727–30.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] de Leciñana MA, Egido JA, Fernández C, Martínez-Vila E, Santos S, Morales A, et al. Risk of ischemic stroke and lifetime estrogen exposure. *Neurology* 2007;68: 33–8.
- [31] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1–150
- [32] Hankey GJ, Heart Outcomes Prevention Evaluation; Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study; Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. Angiotensin-converting enzyme inhibitors for stroke prevention: is there HOPE for PROGRESS After LIFE? *Stroke* 2003;34:354–6.
- [33] Hackam DG. Angiotensin receptor blockers should be regarded as first-line drugs for stroke prevention in both primary and secondary prevention settings: yes. *Stroke* 2009;40:3159–231.