

EVOLUCIÓN DE PACIENTES INTERNADOS CON DIABETES Y ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO: ESTUDIO DE COHORTE RETROSPECTIVA

JIMENA SOUTELO¹, MARÍA CLARA FRITZ¹, M FLORENCIA BORGHI TORZILLO¹, JIMENA BASUALDO¹,
ANTONELLA GALLUCCI¹, LAURA BUTLER¹, GUIDO DI FONZO², GABRIEL FARAJ¹

¹Servicio de Endocrinología, ²Servicio de Clínica Médica, Hospital Churrucá Visca, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Jimena Soutelo, Hospital Churrucá Visca, Uspallata 3400, 1437 Buenos Aires, Argentina

E-mail: mjimenasoutelo@gmail.com

Recibido: 31-VII-2024

Aceptado: 16-IX-2024

Resumen

Introducción: La diabetes tipo 2 (DM2) junto con la edad y la presencia de fibrilación auricular, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia (DLP), estenosis carotídea, y un estilo de vida no saludable, son factores de riesgo (FR) para el desarrollo de un accidente cerebrovascular isquémico (ACVi). El objetivo de este trabajo fue analizar y comparar factores de riesgo y evolución de pacientes internados con ACVi isquémico con y sin DM2.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo y longitudinal. Se recolectaron datos (hábitos, comorbilidades, medicación y laboratorio) de las historias clínicas de pacientes internados por ACVi desde el 1 de enero de 2022 al 31 de diciembre de 2022. Se dividió la muestra en pacientes con y sin DM2.

Resultados: Ciento noventa y tres pacientes presentaron ACVi. La edad promedio: 73.6 ±11.8 años; 100 pacientes tenían DM2, quienes presentaron mayor obesidad ($p<0.001$, DLP ($p<0.001$), enfermedad renal crónica ($p=0.045$). También se observó mayores niveles de glucemia ($p=0.001$), HbA1C ($p=0.001$), triglicéridos (TG) ($p<0.001$) e índice TG/HDL ($p<0.001$) y HDL más bajo ($p<0.001$). Los pacientes con DM2 presentaron menor supervivencia ($p=0.012$).

Discusión: Los enfermos hospitalizados por accidente cerebrovascular con DM2 tuvieron más factores

de riesgo y mayor mortalidad que la población sin DM2.

Palabras clave: accidente cerebrovascular isquémico, diabetes mellitus tipo 2, factores de riesgo cardiovascular

Abstract

Evolution of inpatients with diabetes and ischemic strokes: retrospective cohort study

Introduction: Type 2 diabetes (T2DM) together (along with age and the presence of atrial fibrillation, high blood pressure, smoking, dyslipidemia (DLP), carotid stenosis, and an unhealthy lifestyle are risk factors (RF) to develop an ischemic stroke. The objective of this work was to analyze and compare risk factors and evolution of inpatients with ischemic stroke with and without T2DM.

Materials and methods: This study was a retrospective and observational analysis. Data on habits, comorbidities, medication and laboratory parameters were collected patients' medical records hospitalized for stroke between January 1, 2022 and December 31, 2022. The sample was divided into patients with and without T2DM.

Results: One hundred and ninety three patients experienced stroke. The average age: 73.6 ±11.8 years. Among them, 100 patients had T2DM, displaying

a higher prevalence of obesity ($p=0.000$), DLP ($p=0.000$), and chronic kidney disease ($p=0.045$). Elevated levels of glycemia ($p=0.001$), HbA1C ($p=0.001$), triglycerides (TG) ($p<0.001$) and TG/HDL index ($p<0.001$) as well as and lower HDL ($p<0.001$) were also observed. Patients with T2DM showed lower survival ($p=0.012$).

Discussion: Patients hospitalized for stroke with T2DM had more risk factors and higher mortality than the population without T2DM.

Key words: ischemic stroke, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risk factors

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- Los pacientes con diabetes internados por accidente cerebrovascular isquémico mostraron mayor presencia de factores de riesgo que los pacientes sin diabetes.
- Los individuos con diabetes y otros factores de riesgo tienen mayor mortalidad que aquellos sin diabetes ante un accidente cerebrovascular isquémico.

Contribución del artículo

- En una población argentina internada por accidente cerebrovascular isquémico, se identificó una alta prevalencia de diabetes mellitus, un tercio carecía de diagnóstico previo.
- Observamos en los pacientes con diabetes mayor mortalidad intrahospitalaria como a seis meses del evento.

El accidente cerebrovascular (ACV) representa un grupo heterogéneo de afecciones vasculares que se producen como consecuencia de una reducción o bloqueo del flujo sanguíneo al tejido cerebral, o debido a la rotura de los vasos sanguíneos que ocasionan hemorragias cerebrales^{1,2}. En conjunto presentan una importante morbimortalidad a nivel global, ya que constituye la principal causa de discapacidad de origen neurológico en adultos mayores de 40 años³. En las últimas tres décadas, la incidencia y prevalencia han crecido drásticamente, y representa al 2019 la segunda causa de muerte⁴. Dentro de los factores de riesgo (FR) para el desarrollo de ACV

isquémico (ACVi) se incluyen la edad, el estilo de vida no saludable, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la hipertensión arterial (HTA), el consumo de tabaco, dislipemia (DLP), la obesidad y la fibrilación auricular⁴. Los mecanismos fisiopatológicos obedecen a tres causas comunes principales: la aterosclerosis de grandes arterias, la enfermedad cerebral de pequeños vasos y la embolia cardíaca⁴. La DM2 desempeña un papel sobre los tres mecanismos principales de desarrollo de ACVi, como consecuencia, aumenta el riesgo entre 1.5 a 4 veces comparada a la población sin diagnóstico de DM2, considerándose un FR independiente¹. En esta población, las complicaciones macrovasculares (cardiopatía isquémica, ACVi y vascular periférica) representan las principales causas de mortalidad y aumento del gasto sanitario¹. Para prevenir el desarrollo de ACVi es fundamental actuar sobre los FR modificables o enfermedades relacionadas, a través de cambios en el estilo de vida y de las terapias farmacológicas adecuadas². Varios ensayos han demostrado que el tratamiento adecuado con agentes antihipertensivos, estatinas, tratamiento para diabetes y la prevención de la embolia con anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K, son eficaces para reducir el desarrollo de ACVi y, por lo tanto, la mortalidad². Incluso, se ha demostrado que las personas con diagnóstico de DM2 asociados a otros FR cardiovasculares con niveles de HbA1c, lípidos, albuminuria, cifras tensionales dentro de objetivo y cese tabáquico padecen un pequeño o no riesgo de desarrollo de ACV en comparación con la población general⁵. El objetivo de este trabajo fue analizar y comparar factores de riesgo y evolución de pacientes con ACV isquémico con y sin DM2.

Materiales y métodos

Población y diseño

Estudio de cohorte retrospectivo longitudinal con seguimiento hasta 180 días post egreso.

Se recabaron los datos de historias clínicas digitalizadas de todos los pacientes internados desde el 1 de enero de 2022 al 31 de diciembre de 2022 con diagnóstico al egreso de ACVi. Se definió ACVi como isquemia cerebral focal asociada a un infarto encefálico permanente, presentando un inicio agudo con signos o síntomas clínicos de deterioro neurológico completo o focal; confirmado

mediante tomografía computarizada o resonancia magnética después del ingreso al hospital dentro de las 48 horas posteriores al inicio.

Se analizaron las variables: edad, género, en cuanto a los antecedentes personales se obtuvieron de las historias clínicas digitalizadas o a través del registro durante la internación: HTA definido según criterio AHA/ACC 2017⁶, DM2 por criterio ADA 2024^{7,8}, DLP establecido por ESC 2023⁹ y obesidad determinado por IMC > 30 kg/talla²

Se recabaron los datos sobre tabaquismo, comorbilidades como enfermedad renal crónica (ERC) definido por una tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) < 60 ml/min/ 1.73m² y/o albuminuria persistente > 30 mg/g, Fibrilación auricular (FA), infarto agudo de miocardio (IAM) y ACVi previos. Asimismo, se registraron los fármacos prescritos al paciente a través de la presencia de su indicación en la historia clínica digitalizada. Para las variables bioquímicas, se analizó el laboratorio del día posterior al ingreso: hemograma, glucemia, hepatograma (GOT, GPT, FAL, bilirrubina total), lipidograma (colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos (TG), no HDL e índice TG/HDL), albúmina, (método enzimático- Beckman Coulter, Inc.), HbA1c (método HPLC- Beckman Coulter, Inc.), creatinina (método Jaffé cinético- Beckman Coulter, Inc.). Asimismo, se calculó la tasa filtrado glomerular estimado (TFGe) por fórmula CKD-EPI y el cociente albúmina/creatinina en orina espontánea para evaluar función renal.

Se analizó mortalidad en internación y durante un seguimiento a 180 días del egreso.

Análisis estadístico

Se describió la muestra con medidas de tendencia central y de dispersión para variables numéricas continuas y porcentaje para las categóricas. Para la comparación de frecuencias entre pacientes con y sin diabetes se utilizó el test de chi-cuadrado o test exacto de Fisher según supuestos. Para la comparación de variables numéricas se utilizó el test de Student o U de Mann-Whitney según distribución. La comparación entre pacientes con y sin diabetes se realizó con Log-Rank-Test. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor a 0,05.

Consideraciones éticas

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Bioética del Hospital Churrucá Visca.

Los datos recolectados fueron tratados respetando el principio de confidencialidad y no se solicitó consentimiento informado porque se revisaron y extrajeron datos de historias clínicas digitalizadas.

Resultados

Se evaluaron un total de 193 pacientes internados con diagnóstico de ACVi, con un promedio de edad 73.6 ± 11.8 años, de los cuales 57.5% fueron hombres. Del total de la muestra, 100 pacientes presentaron criterios de diabetes: 73 tenían diagnóstico previo y 27 desconocían la enfermedad, en este último subgrupo las glucemias de ayuno fueron superiores a 150 mg/dl y la HbA1c mayor a 7%. Al comparar las comorbilidades no hallamos diferencias significativas con ACVi previo, HTA, ni FA entre los individuos con y sin DM2. Los pacientes con DM2 mostraron estadísticamente más obesidad y DLP, y mayor frecuencia de IAM y ERC. Al momento de la internación, los sujetos con DM2 conocida, exhibieron un 11% retinopatía no proliferativa, un 9% neuropatía periférica, 14% nefropatía diabética, y ninguno se encontraba en diálisis. La gravedad del ACVi evaluada con la escala de NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) fue mayor en el grupo con diabetes. La muestra se describe en la Tabla 1.

En el laboratorio realizado tras el ingreso, los pacientes con diabetes tuvieron niveles más elevados de leucocitos, glucemia, HbA1c, TG, índice TG/HDL y calemia mientras que la natremia y el HDL fueron menores en aquellos sin diabetes (Tabla 2).

No se observaron diferencias significativas en el tiempo de internación entre los grupos con y sin DM2 (Tabla 3). En nuestro hospital todos los óbitos son registrados digitalmente, por lo cual se pudo realizar seguimiento del total de la cohorte. La mortalidad intrahospitalaria y total fue mayor en los sujetos con DM2. (Tabla 3). En la curva de supervivencia, los individuos con DM2 exhibieron menor tiempo al evento de mortalidad que los pacientes sin DM2 durante todo el período de seguimiento.

Discusión

La prevalencia de enfermedad cardiovascular (ECV) en adultos con DM2 en Argentina y Latinoamérica es más alta que a nivel mundial, con mayor frecuencia de enfermedad cerebrovascular, enfermedad coronaria y arterial periférica¹⁰. En Argentina, más del 80% de los ACV son de causa isquémica, y representan la principal causa de discapacidad de origen neurológico y la

Tabla 1 | Descripción y comparación de las características de los pacientes con y sin diabetes

Variables	Totales (n=193)	Grupo sin diabetes (n=93)	Grupo con diabetes (n=100)	Valor de p
Edad				
Media (DS)	73.6 (11.8)	74.6 (11.6)	72.7 (12.0)	¥0.252
Sexo				
Masculino(%)	111 (57.5)	49 (52.7)	62 (62.0)	€0.453
Femenino(%)	82 (42.5)	44 (47.3)	38 (38.0)	
HTA				
Sí (%)	155 (80.3)	70 (75.3)	85 (85.0)	€0.1291
Tabaquismo				
Sí (%)	84 (43.5)	36 (38.7)	48 (48.0)	€0.2748
Obesidad				
Sí (%)	52 (26.9)	12 (12.9)	40 (40.0)	£<0.001
DLP				
Sí (%)	57 (29.5)	13 (14.0)	44 (44.0)	£<0.001
ERC				
Sí (%)	16 (8.3)	4 (4.3)	12 (12.0)	€0.0817
Fibrilación auricular				
Sí (%)	19 (9.8)	9 (9.7)	10 (10.0)	€€0.999
IAM				
Sí (%)	21 (10.9)	6 (6.5)	15 (15.0)	€0.09407
ACV				
Sí (%)	42 (21.8)	17 (18.3)	25 (25.0)	€0.3391
NIHSS				
Media (DS)	4.38 (4.81)	3.58 (4.01)	5.13 (5.36)	¥0.0297

DS: desvío estándar; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; CT: colesterol total; LDL= low-density lipoprotein. HDL= high-density lipoprotein. TG=triglicéridos. ¥= Test de T de Student. ¥¥= Test de U de Mann-Whitney

cuarta causa de muerte^{3,11}. Los ACV aterotrombóticos son más frecuentes en pacientes con DM2, y los ACV cardioembólicos en individuos sin DM2¹².

La DM2 es un FR para el desarrollo de ACV que frecuentemente coexiste con otros FR cardiometabólicos¹³. La DM2 duplica de manera independiente el riesgo de ACV y empeora el pronóstico de la enfermedad^{4, 12}. Luego de un primer evento isquémico, la tasa de recurrencia aumenta.

La presencia de otros FRCV modificables como la obesidad, la hipertensión arterial, y la dislipemia, aumentan aún más el riesgo de desarrollar ECV. Los eventos isquémicos podrían prevenirse interviniendo en múltiples FR modificables³.

La HTA es el FRCV más frecuente en pacientes con DM2 y el principal factor para desarrollo de ACV^{3,5,13,14}. La prevalencia de HTA en Argentina según la 4ª Encuesta Nacional de Factores de

Riesgo (ENFR) fue menor que la encontrada en el estudio CAPTURE (40.6% vs. 79.5%)^{10,15}. En esta muestra, al igual que en la literatura, los pacientes con DM2 tenían alta frecuencia de HTA^{5, 16}.

La obesidad es un FR tanto para ACV como para el desarrollo de la DM2^{4,16}. Contribuye con el desarrollo de disfunción endotelial, la inflamación y el mal control metabólico del paciente⁴. La DLP es otro FR para ACV porque induce aterogénesis y aumenta el riesgo CV^{3,14,17,18}. Los pacientes con DM2 generalmente tienen un aumento de TG, disminución de HDL y alteraciones cualitativas en LDL y HDL^{13,18}. En este estudio se observa mayor frecuencia de DLP en el grupo con DM2, similar a lo visto en el estudio CAPTURE¹⁰.

El abordaje multifactorial para el manejo de la glucemia, presión arterial y lípidos en pacientes con DM2 mostró disminuir las complicaciones microvasculares y CV, y a largo plazo también

Tabla 2 | Variables bioquímicas al momento de la internación

Variables	Totales (n=193)	Grupo sin diabetes (n=93)	Grupo con diabetes (n=100)	Valor de p
Hemoglobina (mg/dL)				
Media (DS)	14.3 (2.3)	14.3 (2.5)	14.3 (2.1)	¥0.871
Leucocitos (células/mm ³)				
Mediana [Min, Max]	10 400 [2860, 29 200]	9830 [2860, 24 900]	11 400 [3590, 29 200]	¥¥0.00317
Plaquetas (células/mm ³)				
Media (DS)	250 000 (214 000)	241000 (67200)	258000 (290000)	¥0.57
Glucemia (mg/dL)				
Mediana [Min, Max]	125 [76.0, 515]	110 [77.0, 515]	169 [76.0, 488]	¥¥<0.001
HbA1c (%)				
Mediana [Min, Max]	5.90 [4.6, 12.8]	5.60 [4.6, 6.4]	8.00 [5.4, 12.8]	¥¥<0.001
Dato faltante (%)	27 (14.0)	0 (0)	27 (27.0)	
Creatinina (mg/dL)				
Mediana [Min, Max]	0.970 [0.21, 8.03]	0.890 [0.21, 3.15]	1.00 [0.40, 8.03]	¥¥0.0715
TFGe (ml/min/1.73m ²)				
Media (SD)	73.1 (22.6)	74.8 (21.5)	71.5 (23.6)	¥0.231
Sodio (mEq/L)				
Media (SD)	139 (4.1)	140 (3.6)	138 (4.4)	¥0.0465
Potasio (mEq/L)				
Media (SD)	4.17 (0.53)	4.08 (0.45)	4.25 (0.59)	¥0.0226
CT (mg/dL)				
Mediana [Min, Max]	162 [41, 350]	161 [41, 264]	164 [50, 350]	¥¥0.858
Dato faltante (%)	14 (7.3)	0 (0)	14 (14.0)	
LDL (mg/dL)				
Mediana [Min, Max]	97 [13, 275]	100 [27, 200]	94.5 [13, 275]	¥¥0.451
Dato faltante (%)	29 (15.0)	3 (3.2)	26 (26.0)	
HDL (mg/dL)				
Mediana [Min, Max]	38.5 [16, 84]	42 [19, 84]	35 [16, 73]	¥¥<0.001
Dato faltante (%)	15 (7.8)	0 (0)	15 (15.0)	
No HDL (mg/dL)				
Mediana [Min, Max]	120 [37, 302]	119 [37, 221]	123 [43, 302]	¥¥0.422
Dato faltante (%)	26 (13.5)	3 (3.2)	23 (23.0)	
TG (mg/dL)				
Mediana [Min, Max]	106 [26, 681]	94 [32, 332]	126 [26, 681]	¥¥<0.001
Dato faltante (%)	15 (7.8)	0 (0)	15 (15.0)	
Índice TG/HDL				
Mediana [Min, Max]	2.76 [0.06, 23]	2.08 [0.55, 12.7]	3.39 [0.06, 23.0]	¥¥<0.001
Dato faltante (%)	16 (8.3)	0 (0)	16 (16.0)	
Albumina (g/dL)				
Media (SD)	3.05 (0.65)	3.04 (0.60)	3.06 (0.70)	¥0.917
Dato faltante (%)	128 (66.3)	59 (63.4)	69 (69.0)	

DS: desvío estándar; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; CT: colesterol total; LDL= low-density lipoprotein. HDL= high-density lipoprotein. TG=triglicéridos. ¥= Test de T de Student. ¥¥= Test de U de Mann-Whitney

Tabla 3 | Comparación de tiempo de internación y mortalidad entre los pacientes con y sin diabetes

Variables	Totales (n = 193)	Pacientes sin diabetes (n = 93)	Pacientes con diabetes (n = 100)	Valor de p
Días de Internación				
Mediana [Min, Max]	8 [2, 125]	8 [2, 125]	9 [2, 70]	ns
Muerte en Internación				
Sí (%)	16 (8.3)	2 (2.2)	14 (14.0)	£ < 0.001
Mortalidad total				
Sí (%)	35 (18.1)	10 (10.8)	25 (25.0)	£ 0.01732

NS: no significativo; £ = Test de chi-cuadrado

disminuyó el riesgo de ACV incidente o recurrente^{19, 20}.

En este estudio, los pacientes con ACVi y DM2 tenían mayor frecuencia de otros FRCV. Esto es similar a los resultados argentinos del estudio CAPTURE, donde más del 60% de los pacientes con DM2 tenían obesidad, y en la última ENFR la prevalencia de obesidad fue del 32.4% según mediciones objetivas del IMC^{10, 15}. Los pacientes con DM2 también presentaban mayor frecuencia de dislipemia.

Respecto a otras complicaciones microvasculares al momento de la internación, en comparación con resultados argentinos del estudio CAPTURE¹⁰, los pacientes con diabetes de esta muestra mostraron menor frecuencia de retinopatía no proliferativa (11 vs. 18.2%), neuropatía periférica (9 vs. 17.6%) y nefropatía diabética (14 vs. 34.3%).

Al momento de la internación por el ACV, los sujetos con DM2 tenían mayores niveles de leucocitos, relacionado probablemente al estado inflamatorio y a un mal control metabólico. También exhibían niveles más elevados de hemoglobina glicosilada, y alteraciones del lipídograma.

Existen controversias sobre la influencia de la hiperglucemia en ACV. Tanto la hiperglucemia aguda como crónica están asociadas con un aumento en la incidencia y morbilidad del ACV, sin embargo, el control glucémico intensivo no mostró prevenir los eventos macrovasculares como el ACV¹⁷. El UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) describió menor frecuencia de complicaciones microvasculares, pero un descenso no significativo del 16% para complica-

ciones cardiovasculares (CV)²¹. Aunque muchos estudios epidemiológicos muestran relación directa entre HbA1c y complicaciones macrovasculares, la asociación entre control glucémico y ACV en DM2 no está bien caracterizada¹⁶. Dos metaanálisis reportaron beneficios del control glucémico intensivo para algunos resultados CV, pero no para ACV^{22, 23}. Tampoco hay estudios sobre el efecto del control glucémico intensivo en pacientes con historia previa de ACVi¹⁷. Sin embargo, un metaanálisis mostró asociación entre menor HbA1c y riesgo de primer evento isquémico¹.

La DM2 es una enfermedad compleja por lo que se requiere una estrategia multifactorial para disminuir el riesgo cardiovascular⁵; específicamente para ACV, las intervenciones intensivas de múltiples FR muestran disminución significativa tanto del primer episodio como del número de eventos cerebrovasculares recurrentes^{1, 4}.

Respecto a los resultados post ACVi, diferentes revisiones muestran asociación entre DM y mortalidad, tiempo de internación, readmisión y recurrencia^{4, 5, 12}, pero no todos los autores encontraron diferencias significativas. Según el Registro Nacional de Accidentes Cerebrovasculares (ReNACer), en nuestro país la mortalidad intrahospitalaria por ACV es del 9.1% en la población general¹¹. Si bien en nuestro estudio se observó una mayor mortalidad en los individuos con diabetes, no se pudo descartar la influencia de factores confusores como la obesidad y la dislipemia que fueron mayores en este grupo.

Intervenir para modificar la presencia de FRCV en pacientes con ACVi podría disminuir la

mortalidad en la internación y durante los primeros días del egreso hospitalario.

En conclusión, el ACV ocasionó 6.55 millones de muertes, posicionándose como la segunda causa de muerte en el mundo en el año 2019⁴. Se postula que un tercio de los pacientes internados por ACV tienen DM2¹². El tratamiento de la DM2 requiere de cambios en el estilo de vida, medi-

das farmacológicas, y la intervención sobre otros factores de riesgo. Hay evidencia sobre cómo el mal control de los FRCV aumenta la morbimortalidad, la recurrencia y empeora los resultados post ACV^{1, 4, 5, 12, 15}. El ACV necesita un enfoque diagnóstico y terapéutico multidisciplinario^{5, 17}.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Mitsios JP, Ekinici EI, Mitsios GP, Churilov L, Thijs V. Relationship between glycosylated hemoglobin and stroke risk: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e007858.
- Mafruhah OR, Huang YM, Lin HW. Impacts of medication non-adherence to major modifiable stroke-related diseases on stroke prevention and mortality: a meta-analysis. *J Neurol* 2023; 270: 2504-16.
- Sabio R, Savia A, Barraza L, Mamani C, Andrade A, Flores Velazco M. Abordaje de la enfermedad cerebrovascular: de la prevención primaria a la rehabilitación. *Rev Arg Med* 2023; 11: 187-202.
- Mosenzon O, Cheng AY, Rabinstein AA, Sacco S. Diabetes and stroke: What are the connections? *J Stroke* 2023; 25: 26-38.
- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018; 16: 633-44.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: 1269-324.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024; 47(Suppl 1): S20-S42.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes care in the hospital: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024; 47(Suppl 1): S295-S306.
- Marx N, Federici M, Schütt K, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023; 44: 4043-140.
- Dieuzeide G, Waitman J, Pugnaroni Rodriguez N, et al. Estudio CAPTURE: resultados argentinos sobre prevalencia de enfermedad cardiovascular en diabetes mellitus tipo 2. *Medicina (B Aires)* 2022; 82: 398-407.
- Pigretti SG, Alet MJ, Mamani C, et al. Consenso sobre accidente cerebrovascular isquémico agudo. *Medicina (B Aires)* 2019; 79 (Suppl 2): 1-46.
- Lau LH, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinici EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig* 2019; 10: 780-92.
- Giménez S, Piskorz D, Arrupe M, et al. Posición de la Federación Argentina de Cardiología acerca del documento intersocietario que alerta sobre la alta prevalencia de complicaciones cardiovasculares y renales en personas con diabetes tipo 2 en Argentina. *Rev Fed Arg Cardiol* 2023; 52 (Supl 1): 4-15.
- O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016; 388: 761-75.
- Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas no Transmisibles. Cuarta encuesta nacional de factores de riesgo, 2018. En: <https://bit.ly/3sJqAQI>; consultado febrero 2024.
- Zabala A, Darsalia V, Holzmann MJ, et al. Risk of first stroke in people with type 2 diabetes and its relation to glycaemic control: A nationwide observational study. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 182-90.
- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients

- with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52: e364-e467.
18. Kosmas CE, Rodriguez Polanco S, Bousvarou MD, et al. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio as a risk marker for metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13: 929.
 19. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016; 59: 2298-307.
 20. Gæde P, Oellgaard J, Kruuse C, Rossing P, Parving HH, Pedersen O. Beneficial impact of intensified multifactorial intervention on risk of stroke: outcome of 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 study. *Diabetologia* 2019; 62: 1575-80.
 21. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
 22. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009; 151: 394-403.
 23. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Preiss D, Et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765-72.