



## ORIGINAL

# Fuerza de asociación de factores de riesgo vascular clásicos en pacientes jóvenes con ictus isquémico: un estudio de casos y controles



J.M. Ramírez-Moreno<sup>a,b,c,d,\*</sup>, B. Rebollo<sup>a</sup>, P. Macías-Sedas<sup>a</sup>, N. Valverde<sup>a</sup>, A. Parejo<sup>a</sup>, F.J. Felix Redondo<sup>c,d,e</sup>, A.M. Roa Montero<sup>a</sup>, A.B. Constantino<sup>a</sup>, M.J. Gómez Baquero<sup>a</sup>, D. Ceberino-Muñoz<sup>a</sup> y D. Fernández-Bergés<sup>c,d,e</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Centro de Ictus, Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, España

<sup>b</sup> Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Extremadura, Badajoz, España

<sup>c</sup> Grupo de Investigación Multidisciplinar de Extremadura (GRIMEX), España

<sup>d</sup> Instituto de Investigación Biosanitaria de Extremadura (INUBE), España

<sup>e</sup> Servicio Extremeño de Salud, España

Recibido el 4 de abril de 2022; aceptado el 24 de julio de 2022

Accesible en línea el 15 de noviembre de 2022

## PALABRAS CLAVE

Ictus;  
Infarto cerebral;  
Factores de riesgo;  
Edad media;  
Adulto joven

## Resumen

**Introducción:** Estudios recientes han informado una incidencia creciente del ictus isquémico entre adultos jóvenes. Sin embargo, la fuerza de la asociación entre los factores de riesgo vascular tradicionales no se ha establecido por completo.

**Métodos:** Comparamos a 120 pacientes con un primer ictus isquémico antes de los 55 años ingresados en la unidad de ictus de nuestro centro con 600 controles sanos sin ictus de un estudio de cohorte basado en la población (HERMEX), con emparejamiento según el sexo. Los factores de riesgo evaluados incluyeron: hipertensión, obesidad, fibrilación auricular, tabaquismo actual, tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y diabetes mellitus. Utilizamos un análisis de regresión logística y calculamos el riesgo atribuible a la población. Realizamos un análisis global, por sexo y subgrupo etiológico.

**Resultados:** Mediante análisis de regresión logística comprobamos que globalmente los factores de riesgo significativos fueron: hipertensión (OR: 1,58; IC 95%: 1,01-2,50), la fibrilación auricular (OR: 4,77; IC 95%: 1,20-19,00), una eGFR baja (OR: 4,74; IC 95%: 1,3-21,94) y un HDL-C bajo (OR: 5,20; IC 95%: 3,29-8,21), así como el consumo de tabaco para los varones (OR: 1,86; IC 95%: 1,14-3,03). El LDL-C mostró una asociación inversa con el ictus. El riesgo atribuible a la población para el HDL-C fue del 37,8% y para la hipertensión del 21,1%. En cuanto a los subgrupos etiológicos, destaca que tan solo el HDL-C bajo se relaciona con el ictus de etiología indeterminada.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jramrez@unex.es, josemaria.ramirez@salud-juntaex.es (J.M. Ramírez-Moreno).

**Conclusiones:** La hipertensión, la fibrilación auricular, una eGFR baja y un HDL-C bajo, añadiendo el consumo de tabaco en varones, son los principales factores de riesgo entre los pacientes menores de 55 años con un primer ictus isquémico. Especial interés creemos que puede tener profundizar en el manejo de los niveles bajos de HDL-C dentro de las estrategias preventivas en pacientes jóvenes con ictus.

© 2022 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Stroke;  
Brain infarction;  
Risk factors;  
Middle aged;  
Young adult

## Strength of association of classical vascular risk factors in young patients with ischaemic stroke: A case-control study

### Abstract

**Introduction:** Recent studies have reported an increasing incidence of ischaemic stroke among young adults. However, the strength of the association between traditional vascular risk factors has not been fully established.

**Methods:** We compared 120 patients with a first ischaemic stroke before the age of 55 years admitted to the stroke unit of our centre with 600 healthy non-stroke controls from a population-based cohort study (HERMEX), matched for sex. Risk factors assessed included: hypertension, obesity, auricular fibrillation, current smoking, estimated glomerular filtration rate (eGFR), total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and diabetes mellitus. We used logistic regression analysis and calculated population attributable risk. We performed an overall analysis, by sex and aetiological subgroup.

**Results:** Using logistic regression analysis we found that overall the significant risk factors were: hypertension (OR: 1.58; 95%CI: 1.01-2.50), auricular fibrillation (OR: 4.77; 95%CI: 1.20-19.00), low eGFR (OR: 4.74; 95%CI: 1.3-21.94) and low HDL-C (OR: 5.20; 95%CI: 3.29-8.21), as well as smoking for males (OR: 1.86; 95%CI: 1.14-3.03). LDLc showed an inverse association with stroke. The population attributable risk for HDL-C was 37.8% and for hypertension 21.1%. In terms of aetiological subgroups, only low HDL-C was associated with stroke of undetermined aetiology.

**Conclusions:** Hypertension, auricular fibrillation, low eGFR and low HDL-C, plus tobacco use in men, are the main risk factors among patients under 55 years of age with a first ischaemic stroke. We believe that it would be of particular interest to further explore the management of low HDL-C levels as part of preventive strategies in young stroke patients.

© 2022 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El ictus isquémico en los adultos jóvenes es mucho menos frecuente que en los adultos mayores, aunque las enfermedades subyacentes y los factores de riesgo son más diversos<sup>1</sup>. Por este motivo, el diagnóstico de la enfermedad cerebrovascular en adultos jóvenes puede ser un reto para diferenciarlo de los *stroke mimics* e identificar la causa o la patogénesis subyacente<sup>2</sup>.

En estudios epidemiológicos recientes se ha señalado que la incidencia de ictus isquémico en adultos jóvenes está aumentando de una forma significativa<sup>3,4</sup>. En las series actuales, entre el 10% y el 20% de todos los ictus se producen en sujetos de entre 18 y 50 años<sup>5</sup>.

También se ha demostrado que los factores de riesgo de ictus tradicionales, que suelen ser comunes entre las personas mayores (hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus, consumo de tabaco y obesidad), también son

habituales entre los pacientes más jóvenes con un primer ictus<sup>6,7</sup>.

En esta población joven con ictus, en la que parece que hay una prevalencia creciente de factores de riesgo vascular tradicionales<sup>8</sup>, existe un debate sobre si estos factores contribuyen a la causa del ictus y en qué medida lo hacen, en particular, para los menores de 55 años<sup>9</sup>. Por el contrario, también hay pacientes jóvenes sin factores de riesgo clásicos que pueden presentar otras condiciones con una asociación débil o incierta con el ictus. Estas enfermedades, a menudo, representan un factor de riesgo que puede ser estrictamente específico de la edad joven<sup>9</sup>.

La heterogeneidad etiológica y la mayor complejidad en su clasificación implica que, a pesar de la alta prevalencia de los factores de riesgo en adultos jóvenes con ictus isquémico, esta no se traduzca en una alta frecuencia de pacientes clasificados con causas típicas de ictus de aparición más temprana<sup>10</sup>.

También se ha comunicado que el riesgo atribuible a la población (RAP) de los factores de riesgo clásicos es diferente en hombres y mujeres jóvenes con ictus: parece ser que la hipertensión, diabetes, tabaquismo y consumo de alcohol son más prevalentes en hombres y la inactividad física o la obesidad lo son más en mujeres<sup>11</sup>.

Nuestro objetivo fue determinar la fuerza de asociación entre 10 factores de riesgo vascular y el ictus isquémico en adultos jóvenes y estratificar el análisis según el sexo y las principales etiologías del ictus.

## Método

Comparamos a los pacientes con un primer ictus isquémico antes de los 55 años con una muestra seleccionada aleatoriamente de controles libres de ictus o enfermedad vascular sintomática de un estudio de cohortes poblacional (Harmonización de las Ecuaciones de Riesgo en el Mediterráneo Sur de Europa, Extremadura, HERMEX)<sup>12</sup>. El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Badajoz y fue aprobado por el Comité de Ética del centro hospitalario.

## Población de casos

El registro de ictus incluyó a todos los pacientes menores de 55 años de edad ingresados consecutivamente en los últimos 2 años en la Unidad de Ictus de nuestro hospital con un diagnóstico al alta de primer ictus isquémico. Los factores de riesgo de ictus se obtuvieron de los registros médicos y de los datos de laboratorio. Los subtipos de ictus se clasificaron según los criterios modificados del *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST)<sup>13</sup> y se agruparon de la siguiente manera para un análisis significativo<sup>1</sup>: aterosclerosis de grandes arterias<sup>2</sup>, cardioembolia<sup>3</sup>, enfermedad de pequeño vaso<sup>4</sup> y origen indeterminado. Los pacientes que cumplían con los criterios de etiología indeterminada por causa mixta, si una de ellas era una fuente cardioembólica de alto riesgo, se clasificaron como cardioembólicos, y los pacientes con etiología rara o inhabitual, se clasificaron como indeterminados. Todos los pacientes contaban con un exhaustivo estudio etiológico y en la totalidad de los casos se realizó una resonancia magnética cerebral durante el ingreso.

No fue necesario el consentimiento por escrito de los participantes en este estudio, basado en registros hospitalarios.

## Población control

El proyecto HERMEX nació de la necesidad de generar información sobre la prevalencia de los factores de riesgo y la frecuencia de aparición de la enfermedad cardiovascular en la población extremeña. De una cohorte válida de 2.833 sujetos de entre 25 y 79 años, se seleccionó una muestra aleatoria de 600 sujetos entre 25 y 55 años. La información recogida de cada sujeto procede de una entrevista sobre antecedentes de factores de riesgo cardiovascular, tratamiento farmacológico recibido, síntomas y antecedentes de enfermedad cardiovascular, similar al proyecto

MONICA, coordinado por la Organización Mundial de la Salud<sup>14</sup>.

Examinamos 10 factores de riesgo vascular bien establecidos, para los que pudimos crear variables comparables: hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia, diabetes, fibrilación auricular (FA), tabaquismo actual, tasa de filtrado glomerular estimada (eGFR), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) elevado, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) bajo, triglicéridos (TG) elevados.

## Definición de los factores de riesgo

La hipertensión se definió como la toma de una medicación antihipertensiva, un diagnóstico previo de hipertensión o según los criterios de la Organización Mundial de la Salud de 2003 (presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg o una presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg). La FA se definió como un diagnóstico de FA o de aleteo auricular. La obesidad se definió tanto en casos como en controles como un índice de masa corporal  $\geq 30$ . El estatus de fumador actual entre los casos se definió como fumar  $\geq 1$  cigarrillos al día en el año anterior al ictus. Entre los controles, definimos el tabaquismo a través de las respuestas al cuestionario como fumar actualmente o haber dejado de fumar menos de un año antes de la participación en el estudio HERMEX. La diabetes mellitus se definió en los casos como la diabetes tratada o el antecedente anterior al ictus, por una glucosa plasmática en ayunas  $\geq 7$  mmol/L (126 mg/dL) o una prueba de tolerancia a la glucosa oral de 2 h de  $\geq 11,1$  mmol/L (200 mg/dL), utilizando los datos disponibles de los registros médicos. Entre los controles, la diabetes se definió a través de un diagnóstico autodeclarado recogido en el cuestionario, un diagnóstico de diabetes que aparecía en los registros electrónicos, tener una medicación prescrita para la diabetes, bien por una glucosa plasmática en ayunas  $\geq 7$  mmol/L (126 mg/dL) o por la presencia de una hemoglobina glicosilada mayor de 6,5. La eGFR se calculó mediante la fórmula MDRD (*modification of diet in renal disease*) y se definió como baja cuando el valor era inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Definimos las variables dicotómicas de la dislipidemia como LDL-C alto si  $\geq 116$  mg/dL, HDL-C bajo si  $< 39$  mg/dL y TG altos si  $\geq 177$  mg/dL. Una variable alternativa de dislipidemia se definió como dislipidemia tratada, antecedentes de dislipidemia o colesterol total alto si  $\geq 193$  mg/dL. Entre los casos para medir los niveles de lípidos, se extrajeron muestras de sangre en ayunas en el primer día laborable después del ictus y se analizaron en el laboratorio del hospital. Entre los controles, las muestras de sangre se extrajeron en ayunas en la visita de examen de salud. El LDL-C se calculó en todos mediante la ecuación de Friedewald. Si no se podía utilizar esta ecuación debido a un valor muy alto de TG, la variable binaria LDL-C se codificaba como alta.

## Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS para Mac versión 22.0. Se consideró que una  $p < 0,05$  de 2 caras era estadísticamente significativa.

En primer lugar, se realizó una comparación entre grupos mediante las pruebas de  $\chi^2$  y exacta de Fisher. Previamente a la dicotomización de las variables continuas (presión

**Tabla 1** Análisis de regresión logística univariante y multivariante de los factores de riesgo en el ictus isquémico de inicio a edad temprana

	Casos N = 120; n/N (%)	Controles N = 600; n/N (%)	No ajustado OR (IC 95%)	Ajustado* OR (IC 95%)	RAP% (IC 95%)
Hipertensión	44/120 (36,7)	118/600 (19,7)	2,36 (1,55-3,61)	1,58 (1,01-2,50)	21,1 (10,3-32,0)
Obesidad	25/120 (20,8)	182/600 (30,3)	0,60 (0,38-0,97)	0,53 (0,33-0,86)	−12,0 (−20,4 -1,5)
Dislipidemia	26/120 (21,7)	162/600 (27,0)	0,75 (0,47-1,20)	0,56 (0,37-0,96)	−6,8 (−15,7-4,2)
Diabetes	16/120 (13,3)	34/600 (5,7)	2,56 (1,36-4,81)	1,76 (0,92-3,39)	8,1 (1,4-14,8)
Tabaco	60/120 (50,0)	265/600 (44,2)	1,26 (0,85-1,87)	1,38 (0,91-2,07)	10,4 (−6,7-27,7)
Fibrilación auricular	5/120 (4,2)	4/596 (0,7)	6,48 (1,71-24,50)	4,77 (1,20-19,00)	4 (0,6-14,8)
eGFR (< 60)	4/120 (3,3)	3/600 (0,5)	6,86 (1,51-31,07)	4,74 (1,3-21,94)	2,8 (−1,8-7,4)
LDL-C alto	43/120 (35,8)	382/599 (63,8)	0,31 (0,21-0,48)	0,23 (0,15-0,36)	−43,5 (−51,8; −31,9)
HDL-C bajo	49/120 (40,8)	69/599 (11,5)	5,30 (3,41-8,25)	5,20 (3,29-8,21)	37,8 (23,5-52,2)
TG alto	30/120 (25,0)	94/600 (15,7)	1,79 (1,12-2,86)	1,55 (0,96-2,51)	3,1 (−8,9-15,2)

eGFR: tasa de filtrado glomerular estimada; HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; n/N: número de sujetos dividido por el total de sujetos; OR: *odds ratio*; RAP%: porcentaje de riesgo atribuible a la población; TG: triglicéridos.

\* Ajustado por edad; cada factor de riesgo incluido en el estudio es forzado para entrar en el modelo multivariante.

arterial diastólica, presión arterial sistólica, LDL-C, HDL-C, TG y eGFR) se confirmó que todas estas variables tenían una distribución normal. Para excluir la multicolinealidad, se calcularon los factores de inflación de la varianza mediante un análisis de regresión lineal y las medidas de asociación V de Cramer. Se calcularon las *odds ratio* (OR) univariantes para los 10 factores de riesgo dicotomizados.

En segundo lugar, la edad, y cada factor de riesgo se introdujeron en un modelo de regresión logística binaria multivariable, para el que se calcularon las OR ajustadas y los intervalos de confianza del 95%. Se utilizó un análisis de regresión logística por pasos hacia atrás con un nivel de eliminación de variables estadísticas de  $p < 0,10$ .

Se calcularon los porcentajes de RAP a partir de las OR y los valores del intervalo de confianza del 95% que resultaron significativos mediante la fórmula: prevalencia de casos expuestos  $\times [(OR-1)/OR] \times 100$ .

Además del análisis de toda la población de estudio, realizamos análisis por sexo y por causa etiológica. En los análisis de etiología específica, todo el grupo de control sirvió como control.

## Resultados

Se incluyó a 159 pacientes del registro de ictus: 32 fueron hemorrágicos, 6 fueron excluidos por ser *stroke mimics* y uno era menor de 25 años, para el que no se disponía de controles. Así pues, la población de estudio en el análisis univariante estaba formada por 120 casos que tenían entre 26 y 54 años (34 mujeres y 86 hombres) y 600 controles (170 mujeres y 430 hombres). La relación casos/controles para ambos sexos fue 1:5. Los casos tenían una edad media de 46,8 años (DE 7,0) y los controles eran más jóvenes (42,4; DE 7,9). Los casos tenían una media de 1,8 factores de riesgo (DE 1,5), mientras que los controles sumaban de media 1,4 (DE 1,2), diferencias significativas ( $p = 0,017$ ).

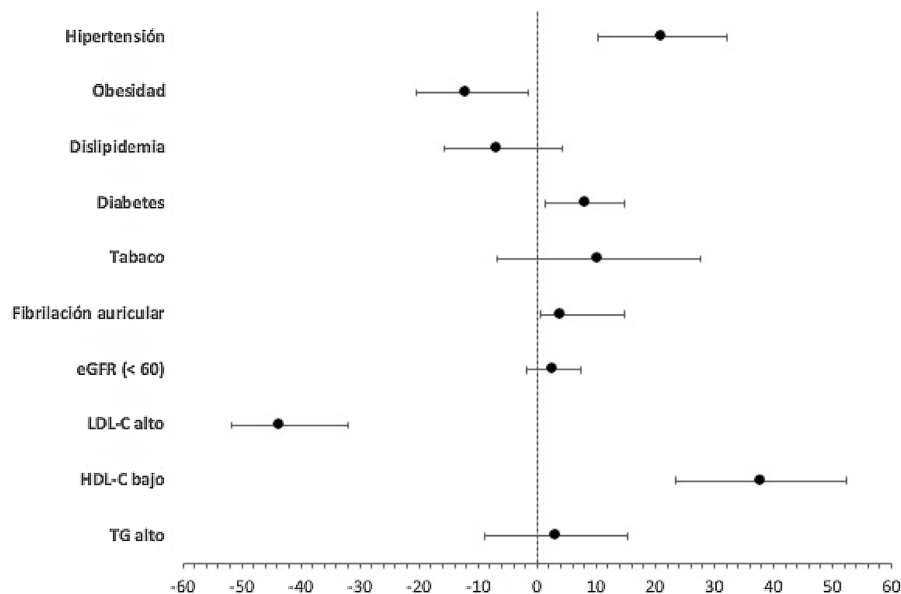
Entre toda la población del estudio, los factores de riesgo estudiados fueron más prevalentes entre los casos

que en los controles, con excepción de la dislipidemia, la obesidad y el LDL-C alto. En el análisis de regresión logística multivariante, los factores de riesgo con fuerza de asociación significativa fueron eGFR bajo, FA, HDL-C bajo e hipertensión. El LDL-C alto y la obesidad se asociaron inversamente con el ictus isquémico (tabla 1).

En cuanto a los riesgos atribuibles para toda la población joven con ictus, encontramos los porcentajes de RAP más altos para el HDL-C bajo, seguido de la hipertensión, el consumo de tabaco, la diabetes y la FA, que en conjunto, explicarían globalmente más del 70% de los ictus (tabla 1 y fig. 1).

En el análisis específico para el sexo (tabla 2), la hipertensión, la diabetes y el HDL-C bajo se asociaron significativamente con el ictus isquémico en ambos sexos. Sin embargo, el tabaco, los TG altos y la FA surgieron como factores de riesgo significativos solo entre los hombres. La obesidad y el LDL-C elevado se asociaron inversamente con el ictus en los hombres; no se observó esta relación en las mujeres.

En el análisis por subgrupos etiológicos (tabla 3) para la aterosclerosis de las arterias grandes, surgieron asociaciones significativas para la hipertensión, el consumo de tabaco, la diabetes, el eGFR bajo y el HDL-C bajo. Para la etiología cardioembólica, la FA, la hipertensión, la diabetes, el eGFR bajo, el HDL-C bajo y los TG altos tuvieron asociaciones significativas. Para la enfermedad de pequeño vaso, la hipertensión, el consumo de tabaco, la diabetes, el HDL-C bajo y los TG altos surgieron como factores de riesgo. Para los ictus de etiología indeterminada, tan solo el HDL-C bajo se asoció significativamente como factor de riesgo de este tipo de ictus. En estos 4 grupos etiológicos, el LDL-C alto se asoció inversamente con el ictus, aunque de forma no significativa en el caso de los cardioembólicos. Debido a la ausencia de casos con factor de riesgo positivo, la FA no pudo analizarse en subgrupos que no fueran cardioembólicos y la eGFR no pudo analizarse en el subgrupo de infartos lacunares (fig. 2).



**Figura 1** Porcentaje de riesgo atribuible a la población con el intervalo de confianza al 95% para el global de la población con ictus.

eGFR: tasa de filtrado glomerular estimada; HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

**Tabla 2** Análisis de regresión logística univariante y multivariante de los factores de riesgo en el ictus isquémico de inicio a edad temprana diferenciado por sexo

Varones	Casos N = 86; n/N (%)	Controles N = 430; n/N (%)	No ajustado OR (IC 95%)	Ajustado* OR (IC 95%)
Hipertensión	31/86 (36,0)	95/430 (22,1)	1,98 (1,21-3,26)	1,15 (0,67-1,96)
Obesidad	17/86 (19,8)	140/430 (32,6)	0,51 (0,29-0,90)	0,43 (0,24-0,78)
Dislipidemia	23/86 (26,7)	131/430 (30,5)	0,83 (0,49-1,40)	0,65 (0,38-1,12)
Diabetes	12/86 (14,0)	28/430 (6,5)	2,32 (1,13-4,78)	1,35 (0,64-2,88)
Tabaco	51/86 (59,3)	196/430 (47,9)	1,74 (1,09-2,78)	1,86 (1,14-3,03)
Fibrilación auricular	4/86 (4,7)	3/430 (0,7)	6,94 (1,52-31,60)	5,63 (1,20-28,37)
eGFR (< 60)	2/86 (2,3)	2/430 (0,5)	5,09 (0,71-36,68)	3,43 (0,45-25,71)
eGFR (< 60)	28/86 (32,6)	284/429 (66,2)	0,24 (0,15-0,40)	0,18 (0,11-0,31)
LDL-C alto	45/86 (52,3)	64/429 (14,9)	6,26 (3,80-10,32)	6,32 (3,73-10,70)
HDL-C bajo	26/86 (30,2)	85/430 (19,8)	1,76 (1,05-2,95)	1,45 (0,85-2,49)
TG alto				
Mujeres	N = 34; n/N (%)	N = 170; n/N (%)		
Hipertensión	13/34 (38,2)	23/170 (13,5)	3,96 (1,74-8,98)	3,79 (1,58-9,10)
Obesidad	8/34 (23,5)	42/170 (24,7)	0,94 (0,40-2,23)	0,87 (0,37-2,10)
Dislipidemia	3/34 (8,8)	31/170 (18,2)	0,43 (0,12-1,51)	0,37 (0,10-1,32)
Diabetes	4/34 (11,8)	6/170 (3,5)	3,64 (1,00-13,70)	3,46 (0,91-13,16)
Tabaco	9/34 (26,5)	69/170 (40,6)	0,53 (0,23-1,20)	0,56 (0,24-1,29)
Fibrilación auricular	1/34 (2,9)	1/170 (0,6)	5,12 (0,31-83,95)	3,88 (0,23-66,03)
eGFR (< 60)	2/34 (5,9)	1/170 (0,6)	10,56 (0,93-110,9)	8,93 (0,77-103,52)
eGFR (< 60)	15/34 (44,1)	98/170 (57,6)	0,58 (0,28-1,22)	0,46 (0,21-1,01)
LDL-C alto	4/34 (11,8)	5/170 (2,9)	4,40 (1,12-17,34)	4,04 (1,01-16,10)
HDL-C bajo	4/34 (11,8)	9/170 (5,3)	2,40 (0,70-8,25)	2,24 (0,64-7,79)
TG alto				

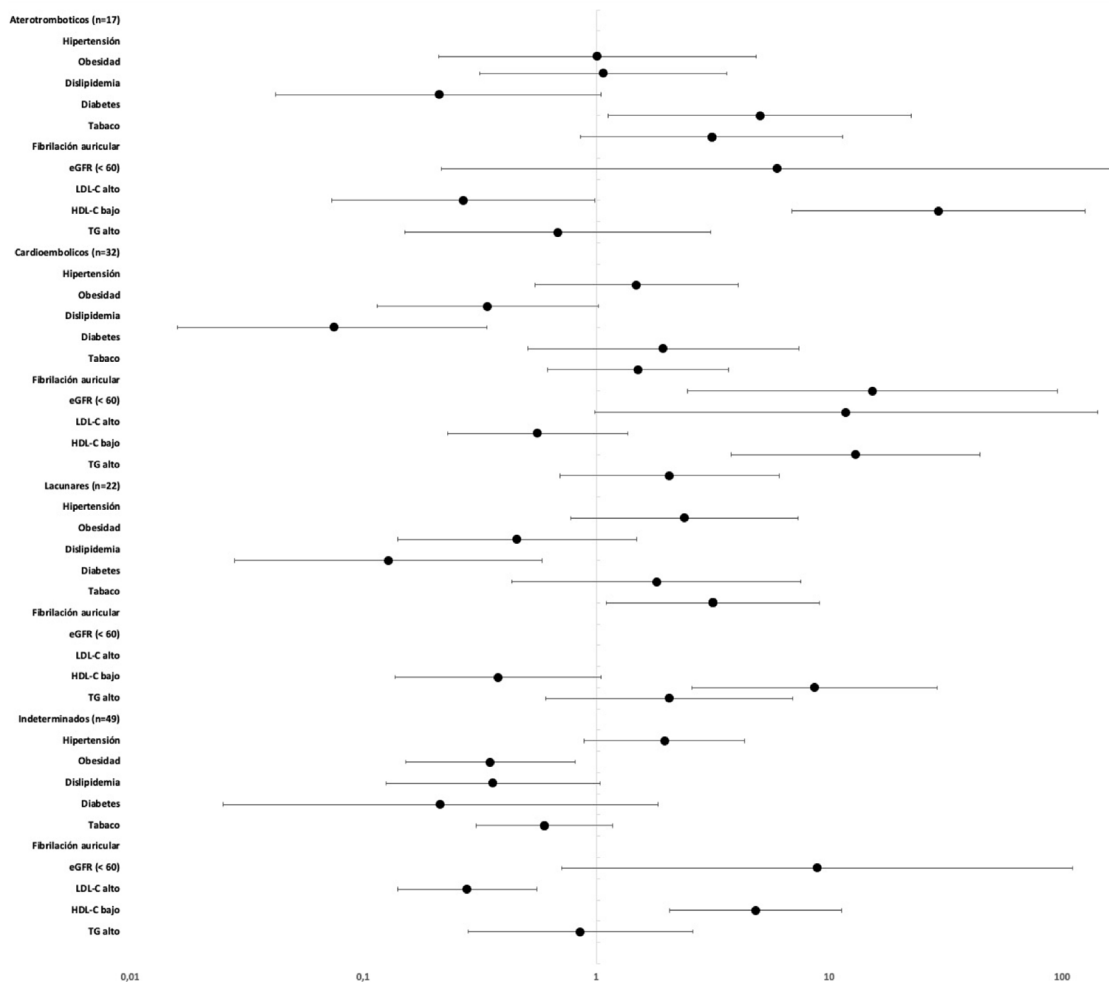
eGFR: tasa de filtrado glomerular estimada; HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; n/N: número de sujetos dividido por el total de sujetos; OR: odds ratio; RAP: porcentaje de riesgo atribuible a la población; TG: triglicéridos.

\* Ajustado por edad y cada factor de riesgo incluido en el estudio es forzado para entrar en el modelo multivariante.

**Tabla 3** Prevalencia de los factores de riesgo analizados según el grupo etiológico

	Aterotrombóticos N = 17; n/N (%)	Cardioembólicos N = 32; n/N (%)	Lacunares N = 22; n/N (%)	Indeterminados N = 49; n/N (%)	Controles N = 600; n/N (%)
Edad, media (DE)	48,5 (6,3)	49,7 (4,8)	46,6 (7,5)	44,5 (7,7)	42,4 (7,9)
Sexo mujer	1 (0,6)	8/32 (25,0)	3/22 (13,6)	22/49 (44,9)	170/600 (28,3)
Hipertensión	7/17 (41,2)	14/32 (43,8)	9/22 (40,9)	14/49 (28,6)	118/600 (19,7)
Obesidad	6/17 (35,3)	6/32 (18,8)	4/22 (18,2)	9/49 (18,4)	182/600 (30,3)
Dislipidemia	7/17 (41,2)	6/32 (18,8)	5/22 (22,7)	8/49 (16,3)	162/600 (27,0)
Diabetes	6/17 (35,3)	5/32 (15,6)	4/22 (18,2)	1/49 (2,0)	34/600 (5,7)
Tabaco	12/17 (70,6)	16/32 (50,0)	16/22 (72,7)	16/49 (32,7)	265/600 (44,2)
Fibrilación auricular	0/17 (0,0)	5/32 (15,6)	0/22 (0,0)	0/49 (0,0)	4/596 (0,7)
auricular	1/17 (5,9)	2/32 (6,3)	0/22 (0,0)	1/49 (2,0)	3/600 (0,5)
eGFR (< 60)	4/17 (23,5)	15/32 (46,9)	8/22 (36,4)	16/49 (32,7)	382/599 (63,8)
LDL-C alto	12/17 (70,6)	13/32 (40,6)	10/22 (45,5)	14/49 (28,6)	69/599 (11,5)
HDL-C bajo	5/17 (29,4)	11/32 (34,4)	8/22 (36,4)	6/49 (12,2)	94/600 (15,7)
TG alto					

DE: desviación estándar; eGFR: tasa de filtrado glomerular estimada; HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; n/N: número de sujetos dividido por el total de sujetos; TG: triglicéridos.

**Figura 2** Análisis de regresión logística multivariante de los factores de riesgo en el ictus isquémico de inicio a edad temprana diferenciado por etiología.

Ajustado por edad y por cada factor de riesgo incluido en el estudio. Representa la *odds ratio* y el intervalo de confianza al 95%. eGFR: tasa de filtrado glomerular estimada; HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.



## Discusión

Nuestro estudio muestra una fuerte asociación entre el ictus a edad temprana y la hipertensión, la FA, una eGFR baja y un HDL-C bajo, a lo que hay que sumar el consumo de tabaco entre los varones. Además, encontramos diferencias en los perfiles de riesgo entre los subgrupos etiológicos: destaca que el grupo de indeterminados, siendo el más prevalente, no se asocia significativamente con ninguno de estos factores de riesgo clásicos, salvo con HDL-C bajo, por lo que debemos insistir en la búsqueda de nuevos factores de riesgo que permitan explicar este tipo de ictus y enfocar futuras estrategias de prevención.

Mientras que la prevalencia de ciertos factores de riesgo está disminuyendo en la población general, la prevalencia de los factores de riesgo vascular modificables (hipertensión, tabaquismo o diabetes) está aumentando entre los pacientes jóvenes con ictus<sup>6,9,15</sup>.

Algunos estudios demuestran que los pacientes con ictus a edad temprana tienen aproximadamente el doble de factores de riesgo al compararlos con su grupo etario poblacional<sup>8</sup>. Si el riesgo de eventos vasculares cerebrales aumenta en relación con el número de factores de riesgo, se podría explicar por este motivo el aumento en la prevalencia del ictus que se está observando<sup>4</sup>, pero no está claro que esto suceda así<sup>16</sup>.

Los datos recabados en los grandes estudios de cohortes que han informado sobre los factores de riesgo desde una perspectiva global demuestran en su conjunto que una serie de factores de riesgo explican gran parte de los ictus que se producen a nivel mundial<sup>17</sup>. Pero no sabemos si estos hallazgos también son aplicables a pacientes jóvenes con ictus, ya que no se estratificó el análisis por edad. En el estudio INTERSTROKE, solo el 11,8% de los pacientes tenían menos de 45 años y mostró algunas diferencias entre pacientes menores y mayores de 55 años de edad para algunos factores de riesgo<sup>18</sup>. Hasta el momento pocos estudios han analizado la fuerza de asociación entre el ictus en jóvenes y los factores de riesgo vascular<sup>8,11,19</sup>.

## Hipertensión

En nuestro trabajo el 36,7% de los casos tenía hipertensión, tasa similar a las de prevalencia publicadas en otros trabajos<sup>11,15,20</sup>. El estudio *Stroke in young fabry patients* (SIFAP) mostró que la hipertensión fue el factor de riesgo individual más importante para el ictus isquémico, con un RAP del 25,5%, y que se asociaba significativamente con el ictus en adultos jóvenes (OR: 2,3; IC 95%: 2,0 a 2,6)<sup>21</sup>, datos que son similares a los nuestros. En un estudio finlandés publicado hace pocos años, se encontraron diferencias algo menores, RAP del 12,2% y una OR de 1,43 (IC 95%: 1,17-1,75)<sup>19</sup>.

## Obesidad

La obesidad es un factor de riesgo vascular independiente para el ictus<sup>22,23</sup>. La obesidad, definida como un índice de masa corporal mayor a 30, se ha observado en más del 10% de las personas jóvenes que presentaron un ictus<sup>24</sup>. Un porcentaje mayor detectamos en nuestro estudio (20,8%), pero

no observamos asociación positiva con el ictus. En el estudio SIFAP se encontró que la obesidad abdominal era uno de los principales factores de riesgo en mujeres con ictus<sup>21</sup>. Y, en el trabajo de Aignier et al., la obesidad en adultos jóvenes se asoció con un mayor riesgo de ictus con un RAP de 6,9% (OR 1,2; IC 95%: 1,5-2,3)<sup>11</sup>.

## Dislipidemia

En algunos estudios se ha observado que la prevalencia de dislipidemia en pacientes jóvenes con ictus es aproximadamente del 50%, y que es algo más común en hombres que en mujeres<sup>1,20</sup>. En nuestro trabajo no encontramos una asociación significativa entre la dislipidemia e ictus, tampoco cuando se hace el análisis por sexo. Incluso encontramos una clara relación inversa entre el ictus y LDL-C, hecho que también se ha observado en otros trabajos<sup>19</sup>.

Esto podría explicarse por la heterogeneidad etiológica del ictus, dado que para algunas causas la dislipidemia no sería un factor de riesgo, salvo en el ictus debido a causa arteriosclerótica o enfermedad de pequeño vaso. En el análisis por subgrupos observamos una mayor prevalencia de dislipidemia en el grupo aterotrombótico que en los controles (41,2 vs. 27%). Este hecho se ha observado también en algunos estudios<sup>8,11</sup>.

Otra explicación de por qué la dislipidemia podría no contribuir significativamente al riesgo de ictus isquémico en adultos jóvenes podría ser que la mayoría de los estudios definieron la dislipidemia como un LDL-C alto o un HDL-C bajo, pero no investigaron la asociación entre diferentes variables lipídicas y el ictus, lo cual puede tener interés clínico. Por ejemplo, un estudio brasileño mostró que la proporción de apolipoproteína B (ApoB)/apolipoproteína A1 estaba altamente asociada con el ictus isquémico (OR 4,03; IC 95%: 1,62-10,03)<sup>25</sup>.

En nuestro trabajo, valoramos otras variables lipídicas. Encontramos una clara y consistente asociación entre el HDL-C bajo y el ictus, tanto para el análisis global, como por sexo y por subgrupos. Este hecho ha sido observado por otros autores<sup>19,26,27</sup>. Tanto estudios experimentales, epidemiológicos, genéticos y clínicos indican que los niveles de HDL-C se correlacionan de forma independiente e inversa con la presencia de enfermedad vascular<sup>28</sup>. Y la presencia de niveles reducidos de HDL-C es la anomalía lipídica más prevalente en sujetos con enfermedad arteriosclerótica precoz<sup>29</sup>. Por otro lado, estudios realizados con células en cultivo y en modelos animales han demostrado que las partículas de HDL-C ejercen una acción protectora vascular<sup>30</sup>. De hecho, el efecto antiaterogénico de las HDL-C involucraría múltiples mecanismos, incluyendo el transporte reverso del colesterol y la acción protectora cardiovascular antioxidante, antiagregante plaquetaria, antiapoptótica y antiinflamatoria, no relacionadas necesariamente con la homeostasis del colesterol corporal<sup>31</sup>. El descubrimiento de nuevos genes y vías que participan en el metabolismo de las HDL-C quizás lleve a considerar con mayor énfasis el diagnóstico y el manejo de los niveles bajos de HDL-C dentro de las estrategias preventivas en pacientes jóvenes con ictus<sup>32</sup>.

Por otro lado, el HDL-C bajo no solo es un buen marcador de riesgo vascular; también puede indicar un peor estado de salud debido a factores concomitantes que no hemos

analizado en nuestro trabajo, como es el sedentarismo o un peor estatus social<sup>33,34</sup>.

Los TG elevados es un condicionante de riesgo con frecuencia desatendido por los neurólogos, aunque cada vez son más los estudios que han revelado una relación entre los TG elevados y el ictus<sup>35</sup>. La hipertrigliceridemia puede aumentar el riesgo de ictus isquémico al predisponer a los pacientes a la aterosclerosis, la trombosis y la hiperviscosidad<sup>36</sup>. En nuestro trabajo es un factor de riesgo más prevalente en los casos, se asocia de forma no independiente con el ictus y con algunos subtipos etiológicos.

## Diabetes

En nuestro trabajo la diabetes se comporta como un factor de riesgo de forma global, para ambos sexos y para los subgrupos etiológicos de aterosclerosis y enfermedad de pequeño vaso.

En los estudios realizados hasta ahora la fuerza de la asociación entre la diabetes y el ictus en jóvenes ha variado ampliamente<sup>37</sup>. Según algunos autores, la diabetes está presente hasta en el 10% de los pacientes jóvenes con ictus<sup>15,16</sup>; lo encontramos en el 13% en nuestra serie. En estudios recientes el RAP oscila entre el 4,8% y el 6,5%<sup>11,19</sup>; es del 8,1% en nuestro trabajo. Teniendo en cuenta estos datos, es alarmante que la incidencia de diabetes tipo 2 en adultos jóvenes esté aumentando, lo que es un argumento a favor del incremento en la tasa de ictus a edad temprana<sup>16</sup>.

Aunque no hay diferencias notables en la prevalencia de diabetes tipo 2 entre hombres y mujeres<sup>21</sup>, el riesgo de ictus, según algunos estudios, sería mayor en mujeres (*hazard ratio* 2,8) que en hombres (*HR* 2,2)<sup>38</sup>. En nuestro trabajo, también observamos que la fuerza de asociación de la diabetes con el ictus fue mayor para la mujer.

Es interesante destacar que 2 de los componentes aterogénicos más potentes de la dislipidemia diabética son la elevación de las partículas residuales de TG y las HDL-C bajas<sup>39</sup>, alteraciones que observamos en nuestra serie (datos no mostrados).

## Tabaco

La proporción de fumadores entre los pacientes jóvenes con ictus es alta, hasta un 50% de ellos se declaran fumadores en estudios recientes<sup>8,10</sup>. Además, durante la última década, el tabaquismo ha aumentado en las personas jóvenes<sup>40</sup>. Según nuestro estudio, fumar contribuye al ictus en los varones y cuando la etiología es aterotrombótica o lacunar. Hallazgos similares se han encontrado en otros trabajos<sup>18,40</sup>. En comparación con los adultos mayores de 55 años, la relación dosis-respuesta con el ictus parece más fuerte, tanto para hombres como para mujeres, a edades más tempranas<sup>41</sup>.

## Filtrado glomerular renal

Nuestro estudio demuestra que la eGFR se comporta globalmente como un potente factor de riesgo y, específicamente, se asocia con todos los subtipos etiológicos, excepto con el de causa indeterminada. Es conocido que, en los sujetos con una disminución de la eGFR moderada (eGFR 30-59), el

riesgo de muerte cardiovascular es hasta 3 veces mayor que en los sujetos con eGFR normal<sup>42</sup>. Las guías vigentes consideran que todos los sujetos con eGFR moderada tienen un riesgo alto de enfermedad vascular, incluido el ictus<sup>43</sup>. La función renal, determinada por la eGFR, muestra una relación inversa, con un claro gradiente de riesgo de ictus a medida que empeora la función renal<sup>44</sup>. Algunos autores han demostrado que la proteinuria en sí misma es un factor de riesgo poco reconocido de ictus, independientemente de la presión arterial y la diabetes, y que, junto con la disminución de la función renal, eleva sustancialmente el riesgo de ictus<sup>45</sup>.

## Limitaciones

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen las potenciales fuentes de sesgo inherentes al estudio de casos y controles. Aunque intentamos homogeneizar cuidadosamente los factores de riesgo, puede quedar siempre algún sesgo residual. La prevalencia de FA y eGFR entre los controles fue baja y, en consecuencia, las OR estimadas para estos factores de riesgo poco frecuentes deben interpretarse con cautela; además no pudimos analizarlos en todos los subgrupos etiológicos.

Como limitación con respecto al tabaquismo, no pudimos analizar la relación dosis-respuesta entre el tabaquismo y el ictus. No incluimos ningún factor relacionado específicamente con el riesgo individual para la mujer, como pudieran ser el uso de anticonceptivos o la migraña, o el riesgo *per se* en la edad fértil de la mujer. Con respecto a las mediciones de la función renal, se clasificó a los sujetos según una única determinación de la eGFR y, aunque es lo habitual en los estudios epidemiológicos, es conocido que las fórmulas de cálculo basadas en la creatinina pueden tener sus limitaciones.

Todos los modelos se ajustaron por factores de riesgo vascular, pero no por el uso de estatinas, fármacos del sistema renina-angiotensina o uso de antiagregantes. Tampoco incluimos el tiempo de evolución de los factores de riesgo. Ni otras enfermedades concomitantes, neoplasias, actividad física, factores socioeconómicos o la polución, que se han relacionado también con la enfermedad cerebrovascular.

## Conclusiones

La hipertensión, la FA, una eGFR baja y un HDL-C bajo y el consumo de tabaco son los principales factores de riesgo entre los pacientes menores de 55 años con un primer ictus isquémico. Especial interés creemos que puede tener profundizar en el manejo de los niveles bajos de HDL-C dentro de las estrategias preventivas en pacientes jóvenes con ictus. Además de mejorar la salud renal mediante el desarrollo de actividades de promoción, educación para la salud y prevención de la insuficiencia renal, al menos en grupos específicos de riesgo. Las diferencias notables en el perfil de riesgo según el subgrupo etiológico corrobora la notable complejidad patogénica del ictus a edad temprana. Debemos insistir en la búsqueda de nuevos factores de riesgo



que permitan explicar este tipo de ictus y enfocar futuras estrategias de prevención.

## Bibliografía

1. Boot E, Ekker MS, Putaala J, Kittner S, De Leeuw F-E, Tuladhar AM. Ischaemic stroke in young adults: A global perspective. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91:411–7, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2019-322424>.
2. Singhal AB, Biller J, Elkind MS, Fullerton HJ, Jauch EC, Kittner SJ, et al. Recognition and management of stroke in young adults and adolescents. *Neurology*. 2013;81:1089–97, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a4a451>.
3. Ekker MS, Verhoeven JI, Vaartjes I, van Nieuwenhuizen KM, Klijn CJM, de Leeuw F-E. Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends. *Neurology*. 2019;92:e2444–54, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000007533>.
4. Ramírez-Moreno JM, Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Lozano-Mera L. Tendencias en las tasas de hospitalización por ictus en Extremadura en el periodo 2002-2014. Cambiando la idea del ictus como una enfermedad propia de la senectud. *Neurología*. 2018;33:561–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.09.002>.
5. Rosengren A, Giang KW, Lappas G, Jern C, Torén K, Björck L. Twenty-four-year trends in the incidence of ischemic stroke in Sweden from 1987 to 2010. *Stroke*. 2013;44:2388–93, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001170>.
6. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Age at stroke: Temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*. 2012;79:1781–7, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318270401d>.
7. Tibæk M, Dehlendorff C, Jørgensen HS, Forchhammer HB, Johnsen SP, Kammersgaard LP. Increasing incidence of hospitalization for stroke and transient ischemic attack in young adults: A registry-based study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5.), <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.115.003158>.
8. George MG, Tong X, Bowman BA. Prevalence of cardiovascular risk factors and strokes in younger adults. *JAMA Neurol*. 2017;74:695, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.0020>.
9. Putaala J. Ischemic stroke in the young: Current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis. *Eur Stroke J*. 2016;1:28–40, <http://dx.doi.org/10.1177/2396987316629860>.
10. Yesilot Barlas N, Putaala J, Waje-Andreassen U, Vassilopoulou S, Nardi K, Odier C, et al. Etiology of first-ever ischaemic stroke in European young adults: The 15 cities young stroke study. *Eur J Neurol*. 2013 Jul, n/a-n/a.
11. Aigner A, Grittner U, Rolfs A, Norrving B, Siegerink B, Busch MA. Contribution of established stroke risk factors to the burden of stroke in young adults. *Stroke*. 2017;48:1744–51, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.016599>.
12. Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Fernando Pérez J, Zaro MJ, García A, Lozano L, et al. Prevalencia, detección, tratamiento y grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en la población de Extremadura (España). Estudio HERMEX. *Aten Primaria*. 2011;43:426–34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2010.07.008>.
13. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35–41, <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>.
14. Böthig S. WHO MONICA Project: Objectives and design. *Int J Epidemiol*. 1989;18(3 Suppl 1):S29–37.
15. Béjot Y, Delpont B, Giroud M. Rising stroke incidence in young adults: More epidemiological evidence more questions to be answered. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5.), <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.116.003661>.
16. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40:1195–203, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.529883>.
17. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mente A, Hystad P, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): A prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10226):795–808, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32008-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32008-2).
18. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): A case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761–75, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2).
19. Kivioja R, Pietilä A, Martinez-Majander N, Gordin D, Havulinna AS, Salomaa V, et al. Risk factors for early-onset ischemic stroke: A case-control study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(21.), <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.118.009774>.
20. Putaala J, Yesilot N, Waje-Andreassen U, Pitkaniemi J, Vassilopoulou S, Nardi K, et al. Demographic and geographic vascular risk factor differences in European young adults with ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43:2624–30, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.662866>.
21. Von Sarnowski B, Putaala J, Grittner U, Gaertner B, Schminke U, Curtze S, et al. Lifestyle risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults in the stroke in young fabry patients study. *Stroke*. 2013;44:119–25, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.665190>.
22. Oesch L, Tatlisumak T, Arnold M, Sarikaya H. Obesity paradox in stroke – Myth or reality? A systematic review. *PLoS One*. 2017;12:e0171334, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0171334>.
23. Mitchell AB, Cole JW, McArdle PF, Cheng YC, Ryan KA, Sparks MJ, et al. Obesity increases risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke*. 2015;46:1690–2, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008940>.
24. Winter Y, Rohrmann S, Linseisen J, Lanczik O, Ringleb PA, Hebebrand J, et al. Contribution of obesity and abdominal fat mass to risk of stroke and transient ischemic attacks. *Stroke*. 2008;39:3145–51, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.523001>.
25. Sabino AP, De Oliveira Sousa M, Moreira Lima L, Dias Ribeiro D, Sant'Ana Dusse LM, Das Graças Carvalho M, et al. ApoB/ApoA-I ratio in young patients with ischemic cerebral stroke or peripheral arterial disease. *Transl Res*. 2008;152:113–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2008.06.005>.
26. Marini C, Carolei A, Roberts RS, Prencipe M, Gandolfo C, Inzitari D, et al. Focal cerebral ischemia in young adults: A collaborative case-control study. *Neuroepidemiology*. 1993;12:70–81, <http://dx.doi.org/10.1159/000110303>.
27. Albuquer JF. Serum lipids in young patients with ischaemic stroke: A case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:29–33, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.69.1.29>.
28. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: Pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41:2313–30, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>.
29. März W, Kleber ME, Schrnagl H, Speer T, Zewinger S, Ritsch A, et al. HDL cholesterol: Reappraisal of its

- clinical relevance. *Clin Res Cardiol.* 2017;106:663–75, <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-017-1106-1>.
30. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest.* 1990;85:1234–41, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI114558>.
  31. Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol Med.* 2011;17:594–603, <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2011.05.013>.
  32. Zhang N, Zhang L, Wang Q, Zhao J, Liu J, Wang G. Cerebrovascular risk factors associated with ischemic stroke in a young non-diabetic and non-hypertensive population: A retrospective case-control study. *BMC Neurol.* 2020;20:424, <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-020-02005-7>.
  33. Barter PJ, Rye K-A. HDL cholesterol concentration or HDL function: Which matters? *Eur Heart J.* 2017;38:2487–9, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx274>.
  34. Ko DT, Alter DA, Guo H, Koh M, Lau G, Austin PC, Booth GL, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in individuals without previous cardiovascular conditions. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2073–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.038>.
  35. Freiberg JJ. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA.* 2008;300:2142, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2008.621>.
  36. Liang H, Zhang Q, Hu Y, Liu G, Qi R. Hypertriglyceridemia: A neglected risk factor for ischemic stroke? *J Stroke.* 2022;24:21–40, <http://dx.doi.org/10.5853/jos.2021.02831>.
  37. Rohr J, Kittner S, Feeser B, Hebel JR, Whyte MG, Weinstein A, et al. Traditional risk factors and ischemic stroke in young adults: The Baltimore-Washington cooperative young stroke study. *Arch Neurol.* 1996;53:603–7, <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1996.00550070041010>.
  38. Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2012;11:261–71, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70005-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70005-4).
  39. Carmena R. Riesgo elevado de disfunción lipoproteica en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Esp Cardiol.* 2008;8:19C–26C, [http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587\(08\)73551-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587(08)73551-9).
  40. De los Ríos F, Kleindorfer DO, Khoury J, Broderick JP, Moomaw CJ, Adeoye O, et al. Trends in substance abuse preceding stroke among young adults. *Stroke.* 2012;43:3179–83, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.667808>.
  41. Markidan J, Cole JW, Cronin CA, Merino JG, Phipps MS, Wozniak MA, et al. Smoking and risk of ischemic stroke in young men. *Stroke.* 2018;49:1276–8, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018859>.
  42. Carmena R. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: A collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:2073–81, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60674-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5).
  43. Alfred K Cheung, Tara I Chang, William C Cushman, Susan L Furth, Fan Fan Hou, Joachim H Ix, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021;99:S1–87, <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>.
  44. Kelly DM, Ademi Z, Doehner W, Lip GYH, Mark P, Toyoda K, et al. Chronic Kidney Disease and Cerebrovascular Disease: Consensus and Guidance From a KDIGO Controversies Conference. *Stroke.* 2021;52:e328–e346. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029680.
  45. Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:1162–9, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv009>.