

**FACTORES CLÍNICOS Y GENÉTICOS ASOCIADOS A
EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON
DIABETES TIPO 2**



GERMÁN CAMILO GIRALDO GONZÁLEZ

Universidad de Caldas
Facultad de ciencias para la salud, Departamento de salud pública
Manizales, Colombia
2023

**FACTORES CLÍNICOS Y GENÉTICOS ASOCIADOS A EVENTOS CARDIOVASCULARES
EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2.**

GERMÁN CAMILO GIRALDO GONZÁLEZ

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Doctorado en ciencias de la salud

Director (a):
Ph.D. Eduardo Castaño

Grupo de Investigación:
SALUD PUBLICA
Línea de Investigación:
CLÍNICA

Universidad de Caldas
Facultad de ciencias para la salud, Departamento de salud pública
Manizales, Colombia
2023

*A Dios, mi madre, comunidad, esposa e hijos.
A los pacientes, que van por la vida esperando lo mejor de
los galenos.
A los galenos, entre paredes esperando hacer lo mejor
por los pacientes.*

Agradecimientos

Al laboratorio de genética y biología de la universidad tecnológica de Pereira, por su disposición y colaboración.

Resumen

No existen datos respecto al perfil genético de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y enfermedad cardiovascular, en población colombiana. Estos pacientes representan una alta recurrencia de enfermedad cardiovascular y suelen requerir más intervenciones. Métodos y resultados: se realizó un estudio de epidemiología genética transversal en el que se analizaron 11 alelos de riesgo para eventos cardiovasculares y se buscó asociación con la complejidad de la enfermedad coronaria y los factores de riesgo clínicos y metabólicos. Se documentó una alta prevalencia de homocigosis de los alelos, teniendo el 99% de los pacientes al menos 3. Cada alelo por aparte no logró ser diferenciador y en los alelos de riesgo más frecuentes agrupados, tampoco lograron significancia estadística. Sin embargo; por eliminación acorde a asociaciones de GWAS para enfermedad coronaria, se encontraron 5 alelos con un OR de 5,2 p 0.007 para enfermedad coronaria más compleja. Al comparar por edad, sexo, factores de riesgo tradicionales, historia familiar, factores metabólicos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Conclusión: un grupo de 5 alelos presente en pacientes con DMT2 y enfermedad cardiovascular es potencialmente evaluable en estudios prospectivos o de casos y controles para establecer su capacidad de predicción del riesgo cardiovascular.

Palabras clave: Diabetes tipo 2. Enfermedad cardiovascular, genética, enfermedad coronaria.

Abstract

There are no data regarding the genetic profile of cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus type 2 (T2DM) and cardiovascular disease in the Colombian population. These patients represent a high recurrence of cardiovascular disease and usually require more interventions. Methods and results: a cross-sectional genetic epidemiology study was carried out in which 11 risk alleles for cardiovascular events were analyzed and an association was sought with the complexity of coronary heart disease and clinical and metabolic risk factors. A high prevalence of homozygosity of the alleles was documented, with 99% of patients having at least 3. Each allele separately failed to be differentiating. The most frequent risk alleles grouped together also did not achieve statistical significance. However, by elimination according to GWAS associations for coronary heart disease, 5 alleles were found with an OR of 5.2 p 0.007 for more complex coronary heart disease. When comparing by age, sex, traditional risk factors, family history, and metabolic factors, no statistically significant differences were found. Conclusion: a group of 5 alleles present in patients with T2DM and cardiovascular disease is potentially evaluated in prospective or case-control studies to establish its ability to predict cardiovascular risk.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, genetics, coronary heart disease.

Tabla de contenido

Contenido

INTRODUCCIÓN	9
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y ANTECEDENTES	11
1.1 El riesgo cardiovascular	11
1.2 Factores de riesgo	12
1.3 Pregunta de investigación	13
2. JUSTIFICACIÓN	14
3. REFERENTE TEÓRICO	16
3.1 Diabetes tipo 2	16
3.1.1 Fisiopatología de la diabetes tipo 2	16
3.1.2 Diagnóstico	16
3.1.3 Cuadro clínico	17
3.1.4 Tratamiento	17
3.1.5 Complicaciones	18
3.2 Enfermedad cardiovascular	18
3.2.1 Evaluación del riesgo cardiovascular del paciente con diabetes tipo 2	19
3.2.1 Tratamiento	20
3.2.2 Objetivos terapéuticos	21
3.3 Genética	21
4. OBJETIVOS	24

4.1 Objetivo general	24
4.2 Objetivos específicos	24
5. METODOLOGÍA	25
5.1 Tipo de estudio	25
5.2 Población	25
5.2.1 Muestra	25
5.2.2 Criterios de inclusión	25
5.2.3 Criterios de exclusión	25
5.3 Variables	25
5.4 Plan de análisis de la información	27
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	29
7. RESULTADOS	30
8. DISCUSIÓN	36
9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	38
9.1 Conclusiones	39
9.2 Recomendaciones	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

Introducción

Nada detiene el 100% la mortalidad cardiovascular, principal causa de decesos en todos los países y que es especialmente cercana en aquellos de mayor riesgo de este tipo de eventos. (1) El paciente diabético tipo 2 con enfermedad cardiovascular establecida (infarto de miocardio, ataque cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca), hace parte de ese grupo de pacientes de mayor riesgo que tiene peores probabilidades de sobrevivir, con una expectativa de vida recortada 12 años en comparación con la población general (1–3). Afortunadamente su historia ha venido cambiando en los últimos años ya que estos pacientes han sido favorecidos con la aparición de medicamentos para reducir su probabilidad de fallecer, por un evento cerebrovascular o un nuevo infarto, sin embargo, no todo el tiempo ha sido así, y la disminución de ese riesgo sigue siendo modesta.(1,3,4)

En la carrera por detener las complicaciones del paciente con diabetes tipo 2 un medicamento elevó las alertas, es el caso de la troglitazona, una tiazolindionea capaz de reducir la resistencia periférica a la insulina, disminuir los niveles de glucosa e incluso perder algo de peso. Obtuvo su aprobación por la FDA en 1997 y luego de su uso, múltiples casos de hepatotoxicidad obligaron su discontinuación. Dado el análisis respectivo de estas situaciones con medicamentos en 2008, se regularizó que para que un medicamento pueda recibir la aprobación por parte de la FDA para ser comercializado, deberá tener un estudio de seguridad cardiovascular.(5,6)

De allí inició, entre muchas clases de medicamentos, una carrera llamativa por demostrar este beneficio y poder controlar a esta población. No todos salieron victoriosos, algunos medicamentos tuvieron que parar sus estudios, otros demostraron neutralidad y los mejores demostrarían no solo ser seguros, si no ser superiores para disminuir el componente cardiovascular, que entre varios desenlaces adversos incluye la mortalidad.(7)

Siendo necesario este tipo de evidencia para toda la comunidad científica, el resultado actual es que existen muchas estrategias farmacológicas para este tipo de pacientes, y todos los seres humanos habitamos zonas geográficas y políticas con recursos limitados, es decir, no hay factibilidad de darle todos los medicamentos a todos los pacientes. Si tan solo pensáramos en la posibilidad de evitar que el paciente con diabetes tipo 2 llegue hasta este punto, y pudiéramos ser más precisos a la hora de definir que paciente tiene una enfermedad cardiovascular más compleja y está más expuesto a un desenlace adverso mayor, se abriría la puerta a la medicina de precisión, identificando los verdaderos beneficiarios y candidatos a recibir toda clase de terapias efectivas. Hasta el momento, no hay una característica clínica, ni genética que este claramente ligada a esta mejor clasificación. Por un lado, desde la parte clínica, así el paciente tenga control o no de su enfermedad está expuesto a un desenlace adverso (2,7,8), y desde la parte genética, a

partir del estudio de asociación del genoma humano, existe la descripción de muchos polimorfismos, sin que se haya podido depurar cuál o cuáles pueden ser clasificadores y menos aún su presencia en pacientes colombianos de la zona de Manizales. (9)

El objetivo de este estudio, es evaluar la presencia de 11 polimorfismos de nucleótido simple que están descritos en la literatura como aquellos con mayor asociación a desenlaces adversos cardiovasculares, en pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida que son quienes ostentan mayor riesgo. Adicionalmente, buscar los factores clínicos presentes, la carga de la enfermedad cardiovascular desde la cantidad y gravedad de las lesiones, hasta el compromiso de la función cardíaca y que posible relación tienen con los polimorfismos.

Para tal fin, se empleó un diseño de estudio de epidemiología genética transversal, para pacientes adultos, de los cuales había una clara descripción de la enfermedad cardiovascular y que permitieran hacer el análisis genético. (10)

Encontrar este tipo de polimorfismos en esta población, generaría unos polimorfismos candidatos importantes para ser investigados a futuro en un escenario que permita hacer una clasificación de posibles pacientes con mayor riesgo a desencadenar eventos cardiovasculares. De momento este tipo de información, no ha sido investigada en población latinoamericana, ni colombiana.

1. Planteamiento del problema y antecedentes

1.1 El riesgo cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (ECV) que incluye el infarto agudo de miocardio (IAM), ataque cerebral vascular (ACV), falla cardíaca (IC), muerte súbita y la enfermedad arterial periférica (EAP), son la principal causa de muerte alrededor del mundo y los pacientes con diabetes tipo 2, son principalmente afectados no solo en mortalidad, si no en discapacidad. (2,11) La presencia de estos eventos, son por lo general impredecibles a pesar de que hay múltiples escalas para calcular el riesgo de un evento cardiovascular, como HEARTS-OPS, Framingham ajustado para Colombia y ASCVD, (12) que nos orientan especialmente cuando no sabemos con precisión cuál es el riesgo cardiovascular de un paciente, y estiman el riesgo a 10 años. Sin embargo, hay algunos grupos de pacientes que de entrada ya se asume que su riesgo es alto o muy alto, como, por ejemplo, los pacientes con diabetes tipo 2, IAM, ACV, insuficiencia cardíaca, entre otros. (13)

Existen varias estrategias terapéuticas diseñadas con el fin de prevenir la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2, tanto para un primer evento, como para un segundo, tercero, o más. (7) Estos van desde cambios en el estilo de vida que son el pilar fundamental de manejo de las enfermedades metabólicas, múltiples medicamentos como los anti trombóticos (antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes), los hipolipemiantes (las estatinas, inhibidores de la proproteína convertasa subtilisinakexina tipo 9 (iPCSK9), ácido eicosapentaenoico, ezetimiba, fibratos) los anti hipertensivos y bloqueadores de la respuesta neuro-hormonal (beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina 2, diuréticos, antagonistas del receptor de mineralocorticoide), diuréticos, anti inflamatorios (canakinumab), medicamentos para controlar la hiperglucemia (metformina, inhibidores de la DPP4, análogos del péptido similar al glucagón tipo-1, inhibidores del co-transportador de sodio glucosa tipo-2, sulfonilureas, insulinas) entre otros (7,14–16); y aun así entre los pacientes que tienen este tipo de terapias combinadas después de un primer evento, hay un estimado de 6-30% anual de sujetos que presenta nuevos eventos cardiovasculares (17) y a esto es lo que se conoce como riesgo cardiovascular residual y es independiente incluso, del grado de control de la diabetes, que se mide con la hemoglobina glicosilada. (17,18) Cuando un paciente no ha presentado un evento cardiovascular, debemos enfocarnos en la prevención primaria, pero cuando ya hay enfermedad cardiovascular establecida entramos al plano de la prevención secundaria ya que es la población de mayor riesgo de repetir eventos o fallecer. (4,11,15)

1.2 Factores de riesgo

Los factores clínicos descritos se pueden clasificar en mayores y menores. Los mayores comprenden la diabetes tipo 2, la dislipidemia, el tabaquismo y la hipertensión. Los menores abarcan desde el sedentarismo, la historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, la obesidad hasta permanecer en zonas industrializadas. (15,16) También existen otras condiciones reportadas en la literatura sugestivas de incrementar el riesgo, como lo son una duración de la DMT2 prolongada, elevación de reactivos de fase aguda entre otros. Cuando alguien ya tuvo un evento, hasta el momento para un segundo o tercer evento cardiovascular los factores asociados son la edad avanzada, el género masculino, el uso de insulina, y el mayor marcador pronóstico es un infarto de miocardio previo a pesar de tener las terapias conocidas de prevención secundaria. Sin dejar atrás que la diabetes tipo 2 en si misma incrementa este riesgo, no está claro por qué los pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular, presentan continuamente eventos cardiovasculares a pesar de tener terapias efectivas. (7,16–18) Otro aspecto que ha sido relevante es que si bien, la presencia de la enfermedad incrementa el riesgo, a medida que haya peor control de estas enfermedades el riesgo incrementa y la definición de buen control cambia acorde a las características del paciente.(16)

Hoy en día con los avances en el estudio del genoma humano, se han realizado numerosas investigaciones que abordan la asociación del genoma humano con diversos eventos clínicos cardiovasculares, tales como polimorfismos de susceptibilidad o resistencia a diversas patologías; o variantes genéticas asociadas a cambios en la respuesta a la terapia farmacológica, unas la hacen más efectiva, otras poco eficientes. (19)

Para dar algunos ejemplos, entre muchos estudios, se reportan variaciones en el gen que codifica la enzima CYP2C19, que participa en la activación del clopidogrel, y se han encontrado variantes con activación reducida y por lo tanto menor eficacia en el tratamiento antiagregante plaquetario en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio o un ACV. Otro ejemplo, es el polimorfismo genético que afecta al transportador SLCO1B1, que influye en la absorción y distribución de estatinas, se han descrito variantes asociadas con riesgo para la miopatía, por ende, no podría administrarse una estatina a estos pacientes (10,20). Sin embargo el enfoque farmacogenético, explica sólo en parte la respuesta al tratamiento, si bien no hay estudios que denoten eventos cardiovasculares adversos en portadores de mutaciones o polimorfismos que disminuirían el efecto de ciertos medicamentos, la variante genética por sí sola no explica la enfermedad cardiovascular. (20)

Múltiples esfuerzos se han realizado para entender el riesgo genético de enfermedades crónicas (21–23), especialmente con la llegada de estudios de asociación del genoma humano (AEGH), que han permitido el desarrollo de escalas de puntaje de riesgo genético (EPRG), y que diversos autores sugieren, por ejemplo, que hoy por hoy deberían incorporarse a la práctica clínica. (23) Estas EPRG, inicialmente permitieron ponderar mejor el riesgo, en la actualidad gracias a metaanálisis de las bases de datos nacionales como el Biobanco del Reino Unido y a los estudios de asociación del genoma humano, se han identificado variantes comunes basados en más de 1 millón de personas y estas han

demostrado mejorar su capacidad de predecir riesgo de enfermedades cardiovasculares, a medida que más alelos se evalúan se pondera mejor el riesgo y su principal aplicabilidad clínica está enfocada a la terapéutica de pacientes con indicación no clara de ciertos tipos de terapias (23,24). Lu T. et al, recientemente analizaron el biobanco del Reino Unido, y demostraron cómo los puntajes de riesgo poli genéticos en algunos pacientes se asociaban a enfermedad coronaria más compleja: más arterias comprometidas y con mayor grado de estenosis, de manera independiente a los factores de riesgo clínicos (FRC) (25). En ese mismo biobanco del Reino Unido, Said et al, encontraron que el peso del FRC para un evento cardiovascular variaba si la EPRG era bajo o alto, dándole más peso al FRC en aquellos con una EPRG alta (26). Por otra parte, Cox et al, en el estudio “*Diabetes heart study*” compararon dos EPRG en más de 1000 pacientes, una con 13 polimorfismos de nucleótido simple (PNS) y otra con 30 PNS, y demostraron que ambas se asociaron a enfermedad cardiovascular preexistente y mortalidad ajustando los FRC tradicionales (27). No hay publicaciones en revistas indexadas, ni en la literatura gris acerca del componente genético de los diabéticos con eventos cardiovasculares en población colombiana, situación que nos deja en desventaja sobre todo entendiendo que estamos en la era de la medicina individualizada y de precisión.

1.3 Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores clínicos y genéticos asociados a eventos cardiovasculares, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de la ciudad de Manizales?

2. Justificación

La diabetes tipo 2 es una enfermedad en aumento. Su prevalencia en las últimas dos décadas aumentó de 4.3% a 8.5% y se espera para 2030 más de 450 millones de personas con diabetes tipo 2. Su incidencia en países de altos ingresos se estima alrededor del 30% y en Colombia se estima una prevalencia entre el 7 y el 9%. La tasa de ECV en adultos con diabetes es de dos a tres veces mayor que los adultos sin diabetes y esta es la principal causa de muerte prematura en estos. La tasa de mortalidad a 5 años para pacientes diabéticos después de un infarto de miocardio es el doble que la de las personas no diabéticas y puede llegar al 50% (11). Si bien existen medidas farmacológicas como no farmacológicas para amortiguar ese exceso en mortalidad, a pesar del uso de todas las moléculas terapéuticas, un porcentaje importante sigue presentando estos eventos, y actualmente para cualquier sistema de salud sería una carga insostenible darle todas las terapias a todos los pacientes, así tuvieran todas las terapias disponibles, por ejemplo, por mes, una terapia con un iPCSK9 tiene un precio aproximado de \$1.200.000, un análogo de GLP1 con evidencia de prevención de eventos cardiovasculares \$500.000, un iSGLT2 \$250.000, y hay que sumarle otros medicamentos importantes como la estatina, el antiagregante, los antihipertensivos, la metformina, el beta bloqueador, entre otros, más la atención clínica y exámenes. Todo esto puede valer entre \$2.500.000 y \$3.000.000, por paciente por mes, razón por la cual su uso se limita para una muy limitada población en la que hay sospecha clínica de mayor riesgo. Por otra parte, no todos los pacientes toleran igual las terapias, así como tampoco hay la misma respuesta, por ende, otros necesitan enfoques distintos. Hay factores desconocidos que inciden en la continuidad de la presentación de eventos cardiovasculares y mortalidad prematura, y estos factores en evidencia reciente se enfocan hacia una mayor predisposición genética. Conocer la carga genética de una población podría seleccionar un grupo especial de pacientes para un seguimiento y control más estricto, así como establecer estrategias terapéuticas especiales y sobre todo para involucrar más al paciente y a su familia en el autocuidado (10,14).

Actualmente la medicina individualizada es poco aplicada y son muchos los ejemplos que ilustran objetivos terapéuticos directos acorde a una mutación genética específica, tema muy bien desarrollado hasta ahora en la oncología (28).

La realización de este estudio requiere detectar la población con los criterios de selección, que en general, se refiere a pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular. Ambas patologías son altamente prevalentes en nuestro medio y son primera causa de mortalidad. La Universidad cuenta con convenios en múltiples instituciones incluyendo centros de investigación donde se puede indagar por este tipo de pacientes.

Con los resultados de este estudio, se informaría a la comunidad científica que existen maneras de optimizar el riesgo de cada paciente y describir perfiles especiales que puedan tener impacto en salud pública. Así, podremos profundizar en el diagnóstico y mecanismos de enfermedades altamente mortales, diseñar estrategias activas para disminuir la probabilidad de desenlaces fatales o discapacitantes y generar conciencia en la sociedad de una posible condición o riesgo mayor de enfermedades cardiovasculares.

En la práctica clínica diaria, ayudará a optimizar los recursos, reconociendo el paciente con mayor riesgo de morir o tener un evento cardiovascular para intensificar o atenuar algunos tipos de terapias más o menos efectivas o costosas y prevenir eventos cardiovasculares.

Las bases de datos no reportan este tipo de estudios en Colombia, describir los alelos de riesgo de nuestra población, profundizar si podría tener o no relación con eventos cardiovasculares, y con esto generar teorías acerca de potenciales rutas de investigación para disminuir el impacto de estos fenómenos clínicos, aportará aspectos claves de nuestra genética. Por otra parte, descifrar caminos para los pacientes que aún no tienen enfermedad establecida y poderla prevenir sería el “eslabón perdido” de esta patología.

Unos de los principales beneficiarios, serían los individuos y poblaciones de muy alto riesgo de morir o presentar un nuevo evento cardiovascular a corto plazo, mejorando su clasificación del riesgo de una manera individualizada, hasta el momento no se conocen alelos de riesgo ni puntajes de riesgo genético en la población diabética de Manizales.

Los Resultados relevantes serán describir los alelos de riesgo de nuestra población con una nueva visión de mecanismos biológicos ignorados por muchos años, un posible puntaje de riesgo genético y describir caminos que disminuyan el impacto social, económico y carga en general de la diabetes y enfermedad cardiovascular.

La relevancia social se fundamenta en la gran cantidad de personas en el mundo con la enfermedad, anclados a unos forzosos cambios en el estilo de vida y recibiendo terapias que tal vez no sean las ideales y dejando de recibir tal vez otras que de verdad necesitan.

3. Referente teórico

3.1 Diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2, es una enfermedad crónica, no transmisible que se caracteriza por mantener un nivel elevado de la glucemia. Actualmente, se estiman alrededor de 537 millones de personas afectadas en el mundo y se espera que esa cifra se eleve a más de 783 millones en 2045, su prevalencia se *duplicó* en las últimas dos décadas (4.3 a 8.5%) y su incidencia en países de altos ingresos rodea el 30%. (29,30)

Se estima que hay alrededor de 40% (24-7%) de adultos en el mundo sin diagnosticar, dada su innata característica de ser asintomática. Sin embargo, también se puede sospechar con la presencia de síntomas como la poliuria, la polidipsia, la polifagia y la pérdida de peso. (29)

3.1.1 Fisiopatología de la diabetes tipo 2

En las primeras etapas de la enfermedad, aparece una resistencia periférica a la insulina, lo que lleva a que los islotes pancreáticos de células beta, dupliquen su esfuerzo con hiperplasia para aumentar la producción de insulina, a medida que los elementos favorecedores de la resistencia se mantienen, los islotes beta-pancreáticos van haciendo apoptosis, lo que empieza a generar deficiencia relativa de insulina. Durante este proceso, es reconocido el efecto regulador en el hígado, sobre el cual también se ejerce resistencia periférica a la insulina, pero, además, se favorece la hiperglucemia.

Hasta el momento se han descrito 12 sistemas comprometidos en los mecanismos de la enfermedad. La descripción inicial se refería al hígado, el músculo y el páncreas, pero la actual incluye también, la célula alfa, célula beta, tejido adiposo, sistema inmune, microbiota, cerebro, riñón, sistema incretina, sistema digestivo, y todos son objetivo terapéutico actualmente.

Una vez estos niveles de glucemia empiezan a incrementar aparecen diversos fenómenos clínicos conocidos como estados de “pre-diabetes”, que son la glicemia alterada en ayunas, la disglucemia o intolerancia a los carbohidratos, el síndrome metabólico (que incluye hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperglucemia) y el hígado graso. (31)

3.1.2 Diagnóstico

Actualmente se reconocen los criterios de la sociedad americana de diabetes que son tener, uno de los siguientes:

1. Glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl.
2. Glucemia ocasional mayor o igual a 200 mg/dl.
3. Glucemia luego de dos horas de la ingesta de 75 gr de carbohidratos mayor o igual a 200 mg/dl

4. Hba1c mayor o igual a 7.5%. Una vez se encuentre un criterio deberá confirmarse, a menos que sea claro el diagnóstico con la combinación de otros factores clínicos. (31)

3.1.3 Cuadro clínico

Suele ser una enfermedad asintomática en la mayoría de sus fases, excepto en la fase de deficiencia relativa de insulina, que ha medida que profundiza desenmascara la polifagia, la pérdida de peso, la poliuria, la astenia, la polidipsia. En algunos casos el síntoma cardinal puede ser una cetoacidosis diabética o un estado hiperosmolar y en algunos casos se diagnóstica luego de una complicación microvascular o macrovascular. (26)

3.1.4 Tratamiento

Actualmente, el tratamiento se monitoriza con la HbA1c, buscando reducirla hasta un punto conocido como la meta, que es individualizada para cada paciente pero que en general se espera que sea alrededor del 7%, excepto en adultos mayores o pacientes con comorbilidades cuyo margen es más alto (7.5-8%) y en jóvenes en los cuales se es más estricto (6.5-7%). Para reducir la HbA1c existen muchas estrategias, siendo la principal un estilo de vida saludable y seguido por la metformina, por su seguridad cardiovascular y efectos sobre el hígado, de ahí el tratamiento dependerá de si el paciente tiene o no enfermedad cardiovascular o enfermedad renal crónica.(16)

- Si predomina la enfermedad cardiovascular: Se debe elegir inicialmente un inhibidor del co-transportador de sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2) con beneficio cardiovascular probado, tales como la Empaglifozina), (solo o en combinación con metformina), o como los son análogos del GLP1.
- Si predomina la enfermedad renal crónica o la falla cardíaca: se debe elegir primero el iSGLT2.
- Si el paciente no llega a la meta propuesta con alguno de estos medicamentos se deberán combinar y como paso a seguir considerar opciones como inhibidores de la DPP4, sulfonilureas, o insulina basal. Cuando el paciente no tiene enfermedad cardiovascular o enfermedad renal crónica, se deberá decidir para el paciente si, predomina la obesidad, el riesgo de hipoglucemia o si el costo es un problema significativo, cambia la elección. En las personas con problemas de obesidad sugieren iniciar con un GLP1 o iSGLT2, si es hipoglucemia con un iDPP4, Tiazolindineona, GLP1 o iSGLT2 y si el costo preocupa, deberá tratarse con sulfonilurea o tiazolindineona. (16,32)

3.1.5 Complicaciones

Las complicaciones de la enfermedad en función del tiempo son agudas y crónicas. Las agudas son la hipoglucemia, la cetoacidosis y el estado hiperosmolar; y en ellos el tratamiento radica en tratar de normalizar los niveles de glucemia, ya sea con glucagón o con insulina. Las crónicas se dividen en microvasculares y en macrovasculares. (33)

Las microvasculares comprenden la retinopatía, la neuropatía y la nefropatía; y las macrovasculares la enfermedad coronaria, la enfermedad arterial periférica, el ACV y la mortalidad cardiovascular. Los esfuerzos históricos de tratar la enfermedad han sido dirigidos con miras a prevenir las complicaciones. (2,30,32)

En los estudios iniciales UKPDS (34), DCCT (33), entre otros demostraron que disminuyendo los niveles de glucemia se lograba disminuir las complicaciones microvasculares, pero no hubo reducción de lo macrovascular, por el contrario, en el estudio ACCORD se evidenció que mientras más se trató de bajar la HbA1c la mortalidad aumentó (35), lo que alertó a los clínicos. Fue solo hasta años recientes que en el estudio EMPAREG (36) y LEADER (37) entre otros, que dos grupos de medicamentos (iSGLT2 y GLP1) daban luces en reducción, algunos en nuevos infartos, y otros en reducción de hospitalización por falla cardíaca con una metodología distinta e interesante, en la que a diferencia de los estudios iniciales, no era necesario ser obsesivo con la reducción en los niveles de glucemia y en una era en la que existen otras drogas efectivas como las estatinas y en la que las co intervenciones estaban bien balanceadas. (16,38)

3.2 Enfermedad cardiovascular

Es la principal causa de mortalidad en países tanto desarrollados como no desarrollados y en su ocurrencia influyen diversos factores, algunos modificables y otros no modificables. Se refiere a un conjunto de enfermedades que tienen como factor común la aterosclerosis y puede ocurrir como: un infarto cardíaco, un ataque cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, falla cardíaca y muerte. Al ser el principal conjunto de enfermedades responsables de la muerte y discapacidad de la gran mayoría de personas en el mundo, se ha logrado identificar los factores de riesgo asociados a estos. Los no modificables: el género, la edad, la etnia y la historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura; los modificables incluyen, pero no se limita a: la diabetes, el tabaquismo, la hipertensión, la obesidad, el sedentarismo y la dislipidemia; mientras más mal control haya sobre estas enfermedades la probabilidad de presentar un evento cardiovascular aumenta. Para tratar de detectar que paciente tiene más riesgo de un evento, desarrollaron calculadoras de riesgo cardiovascular, como "SCORE" y las validadas en Colombia son "ASCVD y FRAMINGHAM", combinan estos factores y predice la probabilidad a 10 años de que este tipo de eventos se presenten; sin embargo, tienen sus limitaciones ya que excluye ciertas edades, etnias, bajo número de eventos y no tiene en cuenta la presencia o ausencia de un evento previo. Para los pacientes con clasificaciones de alto o muy alto riesgo cardiovascular, existen opciones terapéuticas como las estatinas y el ácido acetil salicílico (sumados al control de la hipertensión y la diabetes) y a pesar de su uso, o del control de las enfermedades se pueden presentar eventos cardiovasculares. (2,4,12,30)

Llamativamente los factores de riesgo tienen un efecto aditivo, mientras más factores de riesgo más probabilidad de tener no solo la ECV si no que por ejemplo la enfermedad coronaria puede ser más o menos compleja. La diabetes en particular se asocia a enfermedad coronaria más compleja, entendiendo compleja como un mayor número de arterias comprometidas a nivel epicardio, y de la mano de esta mayor complejidad viene la menor sobrevida. (22)

3.2.1 Evaluación del riesgo cardiovascular del paciente con diabetes tipo 2

Los pacientes con diabetes tipo II tienen dos a cuatro veces más riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular a lo largo de su vida. Al evaluar el riesgo cardiovascular de estos pacientes es necesario profundizar en el interrogatorio acerca de la historia familiar, los síntomas, hallazgos en el examen físico, en el laboratorio y otras evaluaciones pertinentes que tienen como objetivo evaluar si ya existe enfermedad cardiovascular o si hay daño de órgano blanco (DOB)

El daño de órgano blanco se define como alguno de los siguientes:

1. Tasa de filtración glomerular menor a 45 ml por minuto por 1.73 m² independientemente de la presencia de albuminuria.
2. Tasa de filtración glomerular entre 45 y 59 ml por min por 1.73 m² y una relación albuminuria creatinuria entre 30 y 300 mg/G
3. Proteinuria con una relación albuminuria creatinuria mayor a 300 mg/G
4. Presencia de enfermedad microvascular en tres sitios distintos como albuminuria, retinopatía y neuropatía

La clasificación actual del riesgo cardiovascular del paciente con diabetes incluye las categorías muy alto riesgo, alto riesgo y riesgo intermedio, como se puede ver en la figura 1.

Figura 1 Riesgo cardiovascular en DMT2	
MUY ALTO RIESGO	Enfermedad cardiovascular establecida*
	Daño de órgano blanco
	Riesgo a 10 años mayor al 20%
ALTO RIESGO	Sin criterios de muy alto riesgo
	Riesgo a 10 años entre el 10-20 %
INTERMEDIO	Riesgo a 10 años entre el 5-10 %

* Enfermedad cardiovascular establecida incluye enfermedad coronaria, ataque cerebrovascular e insuficiencia cardiaca

Figura 1	Riesgo cardiovascular en DMT2
MUY ALTO RIESGO	Enfermedad cardiovascular establecida* Daño de órgano blanco Riesgo a 10 años mayor al 20%
ALTO RIESGO	Sin criterios de muy alto riesgo Riesgo a 10 años entre el 10-20 %
INTERMEDIO	Riesgo a 10 años entre el 5-10 %

* Enfermedad cardiovascular establecida incluye enfermedad coronaria, ataque cerebrovascular e insuficiencia cardiaca

Figura 1. Categorías de riesgo cardiovascular en diabetes tipo 2

Fuente: adaptado de Marx N, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal, Volume 44, Issue 39, 14 October 2023, Pages 4043–4140

La importancia de la clasificación del riesgo, viene no solo desde la parte pronóstica si no desde los objetivos terapéuticos. En los escenarios donde mayor es el riesgo, las metas a cumplir se vuelven más estrictas. (39)

3.2.1 Tratamiento

En este momento existen preguntas sin resolver en el manejo de la enfermedad cardiovascular, ya que para prevenir un nuevo evento cardiovascular existen múltiples opciones (adicionadas a la metformina, la estatina y el antiagregante plaquetario) que incluyen el ácido eicosapentanoico (40), el canakinuman (inhibidor del factor de necrosis tumoral de la IL1B) (41), los inhibidores de la PCSK9(42,43), pero hasta el momento la única guía que hay para saber con qué terapia seguir es el colesterol de baja densidad (LDL) y en algunos casos la proteína C reactiva; pero como al igual que pasa con la HBA1C, con un LDL bajo se pueden seguir presentando eventos cardiovasculares. El manejo integral de estos pacientes incluye, un control óptimo de las medidas no farmacológicas como no fumar, realizar actividad física, mantener un peso ideal, salud mental y optimizar el manejo farmacológico para control apropiado de la DMT2, la HTA, la DISLIPIDEMIA. (16,39) Los estudios recientes han demostrado beneficio para identificar mejor algunos pacientes, pero faltan estudios prospectivos. El panorama está muy claro en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida; sin embargo, en aquellos que no la tienen, los puntajes de riesgo genético podrían dilucidar que pacientes se podrían beneficiar de estas terapias de forma temprana. El reto actual para los clínicos radica en que es difícil y costoso darles todos los tratamientos a todos los pacientes, no existe la manera de identificar qué tipo de paciente en especial es el que va a presentar un nuevo evento; y un sistema de

reclasificación que permita diferenciar un mayor riesgo de un evento cardiovascular, podría ayudar a enfocar las terapias que se pueden asignar en cada caso.

3.2.2 Objetivos terapéuticos

Para el paciente las metas cambian acorde al riesgo, y siempre teniendo en mente, una visión integral del paciente. Actualmente se estima que el porcentaje de pacientes que cumplen los tres objetivos de manera simultánea, oscila entre el 3 y el 6%, y cada uno por aparte, en general ninguno supera el 50% de control óptimo. Los objetivos se clasifican como se puede observar en la figura 2.(39)

Tabla 2.	Objetivos
MUY ALTO RIESGO	HBA1C <7%
	Presión arterial <135/80 mmHg
	LDL <55 mg/dl
ALTO RIESGO	HBA1C <7% (7,5%**)
	Presión arterial <135/80 mmHg
	LDL <70 mg/dl
INTERMEDIO	HBA1C <7% (7,5%**)
	Presión arterial <140/80 mmHg
	LDL <100 mg/dl

** Adultos mayores, alto riesgo hipoglucemia

Figura 2. Objetivos de control en diabetes tipo 2

Fuente: adaptado de(16) ElSayed NA, et al, on behalf of the American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023 Jan 1;46

3.3 Genética

Los factores genéticos vienen siendo sumados a la lista desde que iniciaron los estudios de asociación del genoma humano y se obtuvo información abundante acerca de enfermedades de transmisión no mendeliana, e inicialmente fue demasiada la información disponible para el análisis que se ha ido depurando y ya se empezaron a describir posibles marcadores de predisposición para este tipo de enfermedades, ya que se daba por hecho que la epigenética explicaría por completo el fenómeno clínico (20). A través de estudios de asociación a gran escala y del genoma completo, se han identificado cerca de 243 loci de riesgo de enfermedad coronaria (EAC)(44). Varios de estos loci de riesgo de EAC conocidos también se han asociado con otras ECV (45). Por ejemplo, la señal de asociación más fuerte para EAC localizada en el locus 9p21 también se ha asociado con aterosclerosis carotídea, accidente cerebrovascular,

aneurismas, insuficiencia cardíaca congestiva y mortalidad (44). El efecto acumulativo de los loci de riesgo de ECV se puede representar mejor mediante una puntuación de riesgo genético, que integra el número y la intensidad de efecto de todos los alelos de riesgo conocidos de cualquier individuo, lo que permite una medida cuantitativa agregada y continua de susceptibilidad genética. Tales EPRG pueden ser más adecuados que los alelos de riesgo único para investigar la participación genética (46). Estas EPRG, se han diseñado, solo para enfermedad coronaria (47), para enfermedad aterosclerótica (48), enfermedad neurovascular y enfermedad cardiovascular, desde 3 locis hasta muchos más (49). Especialmente en diabetes y enfermedad cardiovascular se han estudiado bloques de 3 (49), 13 y 30 locis (27). Uno de los más validados, para el compuesto de enfermedad cardiovascular, nació del grupo de FRAMINGHAM y es el de 13 locis, que son la recopilación de los que tienen mayor asociación con eventos cardiovasculares (50); sin embargo, no es especial para diabéticos; otros autores han reportado la importancia especial de 5 PNS del cromosoma 9p21, pero también excluye diabéticos (19,22,51,52). Haciendo una revisión profunda con descriptores de locis en común para los diabéticos con enfermedad cardiovascular se lograron resaltar 12 en especial: Variantes de HMGA1, Cadherin 13 (CDH13), CDKN2A/B, HNF1A, APOE, APOC1(22,51,52). La diabetes por su parte se ha considerado una enfermedad con múltiples mutaciones y polimorfismos, que podrían tener un rol en la aparición de la enfermedad. Solo 3% de los casos están relacionados a una enfermedad monogenética, especialmente en la infancia con el gen HNF1A. En los casos poli genéticos hay una sobreposición en cuanto a metabolismo de glucosa, lípidos y enfermedad coronaria. Un subanálisis del estudio ACCORD, mencionado anteriormente, identificó dos variantes genéticas en la población susceptible de mayor mortalidad, con reducciones más intensivas de la glucemia (28). Otro subgrupo conformado por el 22% de los pacientes que tenía aumento en las concentraciones plasmáticas de GLP1, tuvieron buen desenlace cardiovascular y portaban una mutación homocigota del alelo C en rs57933 (53). Actualmente se describen cerca de 250 regiones genómicas relacionadas con la DMT2, y uno de los retos actuales es la escasa información genética que hay de descendientes no europeos, y la ya identificada variabilidad étnica en la carga genética y el significado biológico. Uno de esos esfuerzos es el consorcio DIAMANTE que incluyó diversas regiones, pero del cual solo el 6% de los participantes pertenece a América latina (54). Existe heterogeneidad en los mecanismos etiológicos de la enfermedad, así como una predisposición multifactorial (55). Por ende, ya sea disminución de la secreción de insulina, aumento de la resistencia, adiposidad u otro mecanismo, dependerá de distintos locus y es allí donde las investigaciones terapéuticas se centran, en encontrar un tratamiento que pueda impactar en algún punto la secreción o acción de la insulina. Con el mismo objetivo, pero en sentido opuesto, también se investiga como “proteger” de la inactivación algunos genes protectores (39). Por ejemplo, una pérdida de la función de la variante GPR151 está asociada no solo con diabetes, sino también con obesidad y con enfermedad coronaria(56).

La enfermedad cardiovascular y la diabetes tipo 2 tienen varias vías en común. Asociado a esto, pocos locus contribuyen tanto a diabetes como a enfermedad cardiovascular, los resultados se derivan de los estudios de asociación del genoma humano, con la presencia de diabetes y enfermedad coronaria, ataque cerebrovascular y enfermedad arterial periférica. Los locus rs1412830 y rs4977574 (CDKN2A/B) que, además, se asocian a enfermedad coronaria más

severa y el locus rs7578326 (IRS1) a enfermedad cerebrovascular (38). Los otros polimorfismos de nucleótido simple identificados con los estudios de asociación del genoma humano son: rs7903146 TCF7L2, rs1169288, rs2259816 HNF1A, rs7202877 CTRB1, CTRB2, rs2306374 MRAS, rs11556924 (R342H) ZC3HC, rs7985179 GPC5, rs825476 CCDC92 rs4420638 APOE, APOC1 G/A; todos ellos con OR >1 para enfermedad cardiovascular, especialmente enfermedad coronaria, y diabetes (22). Otros genes reportados en la literatura son: adiponectina, adipor1, HMGA1, Paraoxonasa, PHACTR1, SOD2, TCF7L2, HMGA1 (rs139876191), rs7578326 (IRS1), Cadherin 13 (CDH13) rs8055236 (44,45). Sin embargo, no todos se asocian con incrementar el riesgo de DMT2 y ECV, hay otros, cuya presencia o ausencia, se han asociado a un factor protector como en pCSK9, rs646776 CELSR2, PCRS1 y SORT1(51).

Al revisar la literatura, los PNS con mayores asociaciones reportadas incluyen genes:

1. CADHERIN13 (rs8055236), asociado a enfermedad coronaria. (57)
- 2-3. CDKN2A/B (rs1412830 - rs4977574), asociado a enfermedad coronaria y diabetes tipo 2. (58,59)
4. IRS1(rs7578326) asociado a diabetes tipo 2. (60)
5. PHACTR1(rs12526453) asociado a enfermedad coronaria. (61)
6. CELSR2 (rs646776) asociado a enfermedad coronaria. (62)
7. HNF1A (rs2259816) asociado a enfermedad coronaria. (63,64)
8. TCF7L2 (rs7903146) asociado a diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria. (65)
9. APOE (rs4420638) asociado a enfermedad coronaria. (66)
10. ACE2 (rs2074192) asociado a riesgo cardiovascular y enfermedad coronaria.(67)
11. CDKN2B (rs2383206). Asociado a enfermedad cardiovascular. (68)

Todos ellos asociados no solo a diabetes tipo 2, eventos cardiovasculares y enfermedad coronaria si no también a otros factores de riesgo como dislipidemias. (9,19–23,44–47,50–52,55,69)

Para las Américas existen también iniciativas como la del grupo SIGMA (Slim initiative in genomic medicine for the americas). En este caso analizaron 9.2 millones de PNS en 8214 mexicanos y latinoamericanos con y sin diabetes tipo 2, y reportaron un nuevo polimorfismo, con una razón de riesgo de 1.29 el SLC16A11, sin embargo, no hubo forma de analizar su relación con enfermedad cardiovascular. (64) Este mismo grupo, también se propuso evaluar si una variante del factor 1 alfa del hepatocito (HNF1A) estaba presente en población latinoamericana, y fue encontrada con niveles de prevalencia mayores en población con diabetes, dato que afirma su rol en la enfermedad. (64)

Si bien, hemos avanzado en el reconocimiento de todos estos polimorfismos, hay excesos en enfermedad cardiovascular que no se explican por los factores de riesgo por si mismos. En ese escenario el perfil genético podría ser de utilidad sin embargo a la luz de hoy no hay una manera óptima de aplicar esa información en la clínica. (21)

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Evaluar factores clínicos y genéticos asociados a enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

4.2 Objetivos específicos

- Describir los elementos sociodemográficos y los factores de riesgo clínicos, asociados a ECV en los pacientes con DMT2.
- Determinar la presencia o ausencia de los alelos de riesgo a ECV en pacientes con DMT2 en los genes CADHERIN13 (rs8055236) CDKN2A/B (rs1412830 - rs4977574) IRS1(rs7578326) PHACTR1(rs12526453) CELSR2 (rs646776) HNF1A (rs2259816) TCF7L2 (rs7903146) APOE (rs4420638) ACE2 (rs2074192) CDKN2B (rs2383206).
- Establecer la asociación existente entre los factores de riesgo sociodemográficos, clínicos, y el perfil de riesgo Genético, con ECV más severa en pacientes con DMT2.

5. Metodología

5.1 Tipo de estudio

Estudio cuantitativo, analítico, de epidemiología genética transversal.

5.2 Población

5.2.1 Muestra

Se realizó un muestreo no aleatorizado con pacientes de los programas de riesgo cardiovascular para un total de 106 pacientes, punto de corte en el cual se analizaron los polimorfismos descritos con mayor OR de asociación para DMT2 y ECV. Dada la factibilidad del estudio, el kit inicial de reacción en cadena de polimerasa tiene una capacidad para analizar 106 muestras.

5.2.2 Criterios de inclusión

Pacientes con DMT2 (acorde a los criterios de la sociedad americana de diabetes) o por historia clínica, que hayan presentado en cualquier punto de su vida: IAM, IC, ACV, EAP. Que goce de un estado de salud que le permita asistir a la toma de sangre de la punción venosa. Que el paciente acepte y firme el consentimiento informado.

5.2.3 Criterios de exclusión

Pacientes en los que no haya forma de registrar por escrito, la naturaleza de la enfermedad cardiovascular. Muestra no apta para el análisis, menores de edad, subordinados.

5.3 Variables

Tabla 1. Operacionalización de variables:

Objetivo	Variable	Definición operacional	Tipo de Variable - Nivel de Medición	Indicador
I	Edad	Edad del paciente en años cumplidos	Cuantitativa discreto	≥ 18 años
I	Sexo	Género del paciente	Cualitativa nominal	0.Masculino 1.Femenino
I	Educación	Nivel educativo	Cualitativa ordinal	0.ninguno 1.Primaria 2. secundaria 3. profesional
I	Salud	Régimen de aseguramiento	Cualitativa nominal	0.subsidiado 1.contributivo
I	Procedencia	Ubicación geográfica de la vivienda	Cualitativa nominal	0. Rural 1. Urbano

I	Hipertensión arterial	Antecedente de hipertensión arterial, uso de medicamentos antihipertensivos	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
I	Diabetes Mellitus tipo 2	Antecedente de Diabetes Mellitus tipo 2, o uso de antidiabéticos orales o insulina	Cualitativa nominal	0. No 1. Sí
I	Duración de la Diabetes Mellitus tipo 2	Tiempo en años desde el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2	Cuantitativa de razón	0. de 0 a 1 año 1. 1 a 5 años 2. 5 a 10 años 3. Mas de 10 años
I	Tabaquismo	Consumo actual o previo de cigarrillo,	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
I	Enfermedad coronaria	Antecedente de infarto de miocardio o enfermedad coronaria conocida por cateterismo cardiaco previo o referencia de portar stent o haber sido sometido a angioplastia	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
I	Historia familiar de patología cardiaca	Muerte súbita reanimada o no, infarto agudo de miocardio, miocardiopatías en familiar en primer grado de consanguinidad	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
I	Dislipidemia	Antecedente de elevación en nivel de colesterol o triglicéridos o consumo de hipolipemiantes	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
I	Enfermedad renal crónica	Antecedente descrito en historia clínica de alteración funcional renal mayor a 3 meses	Cualitativa nominal	0. No 1. Si

I	Arritmia cardiaca	Antecedente de alteraciones del ritmo cardiaco	Cualitativa nominal	1. Taquicardia supraventricular 2. Taquicardia atrial 3. Fibrilación auricular 4. Flutter auricular 5. Taquicardia ventricular 6. Extrasístoles ventriculares 7. Bradicardia sinusal 8. Bloqueo auriculoventricular de cualquier grado
II.	CADHERIN13	Polimorfismo rs8055236	Cualitativa nominal	0. ausente 1. Presente
II.	CDKN2A/B	Polimorfismo rs1412830	Cualitativa nominal	0. ausente 1. Presente
II.	CDKN2A/B	Polimorfismo rs4977574	Cualitativa nominal	0. ausente 1. Presente
II.	IRS1	Polimorfismo rs7578326	Cualitativa nominal	0. ausente 1. Presente
II.	PHACTR1	Polimorfismo rs12526453	Cualitativa nominal	0. ausente 1. Presente
II.	CELSR2	Polimorfismo rs646776	Cualitativa nominal	0. ausente 1. Presente
II.	HNF1A	Polimorfismo rs2259816	Cualitativa nominal	0. ausente 1. Presente
II.	TCF7L2	Polimorfismo rs7903146	Cualitativa nominal	0. ausente 1. Presente
II.	APOE	Polimorfismo rs4420638	Cualitativa nominal	0. ausente 1. Presente
II.	ACE2	Polimorfismo rs2074192	Cualitativa nominal	0. ausente 1. Presente
II.	CDKN2B	Polimorfismo rs2383206	Cualitativa nominal	0. ausente 1. Presente

5.4 Plan de análisis de la información

Para este se emplearán análisis de prevalencia para los polimorfismos de nucleótido simple encontrados, de igual manera se reportó la prevalencia de los factores de riesgo. Las variables continuas se probarán para su distribución normal y se presentarán como media \pm desviación estándar y las categóricas como porcentajes. Se aplicarán análisis bivariados con χ^2 con bondad de ajuste según corresponda, utilizando, para recoger los datos, una herramienta pre diseñada para tal fin con SPSS. Se realizó una regresión logística binaria para el cálculo de los OR, con las variables de los factores de riesgo clínicos y con el reporte de los polimorfismos. Se tomó significancia estadística para valor p menor a 0.05.

Para la asociación entre las características clínicas y el genotipo de riesgo, se clasificaron los pacientes acordes a la complejidad de la enfermedad coronaria, en mono vascular, aquellos con

compromiso de un solo vaso, y poli vascular los que tuvieron compromiso de 2 o 3 vasos. Se utilizó un modelo de frecuencias para evaluar de los 11 alelos de riesgo, cual, cuales o si alguna agrupación en especial podría tener una relación con enfermedad coronaria más compleja.

6. Consideraciones éticas

Este estudio se realizó según las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos, establecidas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, por lo tanto, deben tenerse en cuenta los siguientes planteamientos básicos: Asumir como eje principal los principios éticos generales (Autonomía, Beneficencia y Justicia) del paciente y; este estudio se encuentra dentro de una de las cuatro definiciones de estudios en seres humanos definidas por el CIOMS: “estudios diseñados para determinar las consecuencias de intervenciones preventivas o terapéuticas específicas para individuos y comunidades” Teniendo en cuenta lo discutido en la Pauta 4 del CIOMS, Sobre consentimiento informado individual, y la definición de Investigación con riesgo mínimo en la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993 del ministerio de salud de la república Colombiana, se propone este estudio como una investigación con riesgo mínimo. “b. Investigación con riesgo mínimo: Son estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, electrocardiogramas, pruebas de agudeza auditiva, termografías, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, recolección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimientos profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a grupos o individuos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico y registrados en este Ministerio o su autoridad delegada, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos que se definen en el artículo 55 de esta resolución”. Se plantea presentar consentimiento informado para el manejo de datos personales, la venopunción y el análisis genético.

7. Resultados

Se incluyeron 106 pacientes para el análisis. En promedio la edad fue de 68.1 ± 8.3 años y el 53.7% eran hombres. El nivel educativo era la primaria o menos en 49.9% de los pacientes, secundaria en 39.6% y profesional en el 10%. Al revisar la complejidad de la enfermedad coronaria, 33 pacientes tenían enfermedad mono vascular, y 73 pacientes tenían enfermedad poli vascular. En la tabla 2 se pueden observar las características de los participantes acorde a la complejidad de la enfermedad coronaria. Respecto a los factores clínicos, 75.4% de los pacientes tenían los tres factores de riesgo mayores (HTA DMT2 y dislipidemia), el 92% de los pacientes tenían HTA, el 80% tenía historia de tabaquismo, el 29.2% historia de enfermedad cardiovascular prematura en la familia, y el 23% enfermedad renal crónica.

Tabla 2, características de los pacientes acorde a la complejidad de la enfermedad				
	General, n=106	VASOS		Valor p
		Monovascular n=33	Polivascular n=73	
Edad	68.1 \pm 8.3	66.4 \pm 7.9	68.8 \pm 8.4	0,1712
sexo				
Masculino	57 (53.8)	12 (36.4)	45 (61.6)	0,016
Femenino	49 (46.2)	21 (63.6)	28 (38.4)	
EDUCACION				
Ninguno	11 (10.4)	3 (9.1)	8 (11)	0,8
Primaria	42 (39.6)	15 (45.5)	27 (37)	
secundaria	42 (39.6)	11 (33.3)	31 (42.5)	
profesional	11 (10.4)	4 (12.1)	7 (9.6)	
SALUD				
Subsidiado	27 (25.5)	9 (27.3)	18 (24.7)	0,775
Contributivo	79 (74.5)	24 (72.7)	55 (75.3)	
PROCEDENCIA				
Rural	13 (12.3)	6 (18.2)	7 (9.6)	0,219
Urbano	93 (87.7)	27 (81.8)	66 (90.4)	
HIPERTENSIÓN				
No	8 (7.5)	2 (6.1)	6 (8.2)	1
Sí	98 (92.5)	31 (93.9)	67 (91.8)	
TABAQUISMO				
No	22 (19.8)	11 (30.3)	12 (15.1)	0,137
Sí	84 (79.2)	23 (69.7)	61 (83.6)	
HISTORIA FAMILIAR				
No	75 (70.8)	22 (66.7)	53 (72.6)	0,534

Sí	31 (29.2)	11 (33.3)	20 (27.4)	
DISLIPIDEMIA				
No	21 (19.8)	7 (21.2)	14 (19.2)	0,808
Sí	85 (80.2)	26 (78.8)	59 (80.8)	
ERC				
No	55 (51.9)	15 (45.5)	40 (54.8)	0,139
Sí	25 (23.6)	11 (33.3)	14 (19.2)	
HBA1C	7.1 ± 1.3	6.9 ± 1.1	7.2 ± 1.3	0,3012
LDL	81 ± 40	85.5 ± 39.7	79 ± 40.3	0,4396
HDL	40.5 ± 8.7	38.6 ± 7.9	41.4 ± 8.9	0,1257
TGC	191.4 ± 98	187.9 ± 117.5	193 ± 88.6	0,8056
CT	159.9 ± 51.1	161.7 ± 56.5	159.1 ± 48.9	0,8094
CREATI	1 ± 0.3	1 ± 0.2	1 ± 0.3	0,8164
APO B	91.8 ± 36	100.1 ± 43.8	88 ± 31.4	0,1097
LP(a)	18.4 ± 33.4	19.3 ± 34.1	18 ± 33.3	0,8519
PROBNP	516.9 ± 481.1	521.2 ± 452.7	514.9 ± 496.4	0,9501

En cuanto a los resultados genéticos, el 99% de los pacientes tenían tres o más variantes homocigotas en los 11 SNP evaluados, y 94% tenían más de 7 homocigosis simultáneas, Tabla 3. La mayor frecuencia de homocigosis fue para los genes APOE (rs4420638) 91.51%, ACE2 (rs2074192) 75.48% y CADHERIN13 (rs8055236) 74.52% y la menos frecuente en el gen HNF1A (rs2259816) en 45.28%. Ninguna variación genética por sí sola logró demostrar asociación estadísticamente significativa con enfermedad coronaria más compleja, como se puede observar en la tabla 3.

Tabla 3, Frecuencia de variación y tipo de nucleótido

Tabla 3. Variación y nucleótido			
GEN/PNS	FRECUENCIA	PORCENTAJE	ACUMULADO
PHACTR1 RS12526453			
Heterocigoto C/G	41	38,68%	38,68%
Homocigoto C/C	53	50,00%	88,68%
Homocigoto G/G	12	11,32%	100,00%
Total	106	100,00%	100,00%
CDKN2A/B RS1412830			
Heterocigoto C/T	26	24,53%	24,53%
Homocigoto C/C	77	72,64%	97,17%
Homocigoto T/T	3	2,83%	100,00%

Total	106	100,00%	100,00%
ACE2 RS2074192			
Heterocigoto C/T	26	24,53%	24,53%
Homocigoto C/C	52	49,06%	73,58%
Homocigoto T/T	28	26,42%	100,00%
Total	106	100,00%	100,00%
HNF1A RS2259816			
Heterocigoto G/T	58	54,72%	54,72%
Homocigoto G/G	33	31,13%	85,85%
Homocigoto T/T	15	14,15%	100,00%
Total	106	100,00%	100,00%
CDKN2B RS2383206			
Heterocigoto A/G	49	46,23%	46,23%
Homocigoto A/A	15	14,15%	60,38%
Homocigoto G/G	42	39,62%	100,00%
Total	106	100,00%	100,00%
APOE RS4420638			
Heterocigoto A/G	9	8,49%	8,49%
Homocigoto A/A	97	91,51%	100,00%
Total	106	100,00%	100,00%
CDKN2A/B RS4977574			
Heterocigoto A/G	50	47,17%	47,17%
Homocigoto A/A	23	21,70%	68,87%
Homocigoto G/G	33	31,13%	100,00%
Total	106	100,00%	100,00%
CELSR2 RS646776			
Heterocigoto C/T	30	28,30%	28,30%
Homocigoto C/C	2	1,89%	30,19%
Homocigoto T/T	74	69,81%	100,00%
Total	106	100,00%	100,00%
IRS1 RS7578326			
Heterocigoto A/G	48	45,28%	45,28%
Homocigoto A/A	50	47,17%	92,45%
Homocigoto G/G	8	7,55%	100,00%

Total	106	100,00%	100,00%
TCF7L2 RS7903146			
Heterocigoto 1/2	1	0,94%	0,94%
Heterocigoto C/T	33	31,13%	32,08%
Homocigoto 1/1	1	0,94%	33,02%
Homocigoto C/C	62	58,49%	91,51%
Homocigoto T/T	9	8,49%	100,00%
Total	106	100,00%	100,00%
CADHERIN13 RS8055236			
Heterocigoto G/T	27	25,47%	25,47%
Homocigoto G/G	78	73,58%	99,06%
Homocigoto T/T	1	0,94%	100,00%
Total	106	100,00%	100,00%

Tabla 4, variación y complejidad de la enfermedad coronaria.

Variación	General, n=106	VASOS		Valor p	OR	IC	
		Monovascular, n=33	Polivascular, n=73			INF	SUP
rs12526453							
Heterocigoto	41	17	24	0,068	2,169	0,861	5,460
Homocigoto	65	16	49				
rs1412830							
Heterocigoto	26	5	21	0,131	0,442	0,118	1,393
Homocigoto	80	28	52				
rs2074192							
Heterocigoto	26	12	14	0,057	2,408	0,860	6,626
Homocigoto	80	21	59				
rs2259816							
Heterocigoto	58	21	37	0,215	1,703	0,678	4,377
Homocigoto	48	12	36				
rs2383206							
Heterocigoto	49	15	34	0,915	0,956	0,384	2,360
Homocigoto	57	18	39				
rs4420638							
Heterocigoto	9	3	6	0,881	1,117	0,169	5,652
Homocigoto	97	30	67				
rs4977574							
Heterocigoto	50	12	38	0,134	0,526	0,205	1,322
Homocigoto	56	21	35				
rs646776							
Heterocigoto	30	12	18	0,215	1,746	0,645	4,604
Homocigoto	76	21	55				
rs7578326							
Heterocigoto	48	16	32	0,656	1,206	0,486	2,980
Homocigoto	58	17	41				
rs7903146							
Heterocigoto	27	11	16	0,212	1,781	0,637	4,834
Homocigoto	79	22	57				
rs8055236							
Heterocigoto	34	13	21	0,278	1,610	0,614	4,130
Homocigoto	72	20	52				

Luego se establecieron distintos grupos de riesgo genético hasta encontrar una asociación plausible con enfermedad coronaria más compleja acorde a las frecuencias de la mutación en los pacientes con enfermedad poli vascular, iniciando desde los tres alelos en homocigosis más frecuentes, seguido por 4, 5, 6 y 7 más frecuentes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos de riesgo.

Del mismo modo, se hicieron otros grupos de riesgo de tres alelos en homocigosis más frecuentes, seguido por 4, 5, 6 y 7 más frecuentes en los pacientes con enfermedad coronaria compleja, y disminución de la fracción de eyección sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

Luego se realizó una eliminación de los alelos reportados en GWAS con menor asociación con enfermedad coronaria y se analizaron los grupos jerárquicamente de menos homocigosis a más, y se encontró un grupo de 5 alelos (rs1412830-CDKN2A/B + rs2074192-ACE2 + rs4420638-APOE + rs646776-CELSR2 + rs7903146TCF7L2) con un OR de 5.2 y asociación estadísticamente significativa $p = 0,007$ para pacientes con enfermedad coronaria más compleja, y se creó un grupo para estos pacientes que se denominó alto riesgo (AR). No hubo diferencias con los demás grupos de alelos. Al comparar este grupo de riesgo, únicamente entre los pacientes que tenían disfunción ventricular en cualquier momento del proceso de atención, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a las características clínicas de los pacientes, acorde a su perfil de riesgo genético, no hubo diferencias en ninguna variable que pudiera inferir en la severidad de la enfermedad coronaria, en general tenían similar control metabólico en DMT2 APOB y LDL, y similar carga de factores de riesgo cardiovascular, Tabla 5.

Tabla 5. Características clínicas y demográficas acorde al riesgo genético.

	General, n=106	Genotipo AR		Valor p
		BR n=78	AR n=28	
Edad	68.1 ± 8.3	69.1 ± 8.2	68.2 ± 8.1	0,365
sexo				
0.Masculino	57	38	19	0,081
1.Femenino	49	40	9	
EDUCACION				
0.ninguno	11	9	2	0,652
1.Primaria	42	33	9	
2. secundaria	42	28	14	
3. profesional	11	8	3	
SALUD				
0. Subsidiado	27	22	5	0,281
1. contributivo	79	56	23	
PROCEDENCIA				
0. Rural	13	11	2	0,506
1. Urbano	93	67	26	
HTA				
0. No	8	4	4	0,203
1. Si	98	74	24	
TABAQUISMO				
0. No	21	12	9	0,14
1. Si	84	65	19	
2	1	1	0	
HXFLIARIAM				
0. No	75	53	22	0,289
1. Si	31	25	6	

DISLIPIDEMI				
0. No	21	15	6	0,802
1. Si	85	63	22	
ERC				
0. No	55	38	17	0,311
1. Si	25	20	5	
HBA1C	7.1 ± 1.3	7 ± 1.3	7.5 ± 1	0,0799
LDL	81 ± 40	84.2 ± 42.3	72.2 ± 31.9	0,1762
HDL	40.5 ± 8.7	41 ± 8.5	39.2 ± 9.2	0,3646
TGC	191.4 ± 98	192.8 ± 100.5	187.3 ± 92.1	0,7993
CT	159.9 ± 51.1	163.9 ± 54.5	148.8 ± 39.1	0,1797
CREATI	1 ± 0.3	1 ± 0.3	1 ± 0.3	0,6897
APO B	91.8 ± 36	93.8 ± 38.3	86.2 ± 28.4	0,3395
LP(a)	18.4 ± 33.4	20.9 ± 35.8	11.5 ± 24.7	0,202
PROBNP	516.9 ± 481.1	516.9 ± 477.9	516.7 ± 498.7	0,9979

Al evaluar las otras condiciones de interés, como la duración de la DMT2, la historia familiar de enfermedad cardiovascular, los niveles de LP(a) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de los alelos por individual, ni agrupándolos por órdenes de frecuencia.

Las variables clínicas metabólicas de interés, mostraron que el 68% de los pacientes de la cohorte tenían el nivel de cLDL < 55 mg/dl, y el 86.8% la HBA1C < 7%. El porcentaje de pacientes que tenía ambas metas cumplidas fue del 77.4 %.

8. Discusión

En el presente trabajo se documentó un grupo de 5 alelos, que tienen un OR de 5.2 para considerar que un paciente con DMT2 y enfermedad cardiovascular puede tener una enfermedad coronaria más compleja con diferencia estadísticamente significativa. Comprendiendo que el riesgo de recurrir y fallecer de estos pacientes es de los más elevados, (17,18) su carga de la enfermedad tiende a ser más difusa, multivaso y también comprometer arterias de menor calibre, que cuando se compara con los demás, tienden a requerir más intervenciones coronarias. (70)

En este estudio, de forma similar al trabajo de Cox et al, se logró demostrar que no se requiere un número amplio de alelos para poder buscar asociaciones en este tipo de enfermedades crónicas. En su estudio comparó 13 vs 30 alelos y ambos fueron útiles para asociarlos a enfermedad coronaria. (27) Verbeek et al, fue otro investigador que planteó encontrar asociaciones con un bajo número de alelos, en su caso seleccionó 3 (rs3135506 and rs662799 in APOA5 and rs328 in LPL) que estaban vinculados con hipertrigliceridemia, y le fueron útiles para discriminar junto con otros factores de riesgo metabólico, aquellos pacientes con más riesgo cardiovascular y este riesgo era independiente del estado metabólico. (49) Thanassoulis et al, del grupo FRAMINGHAM, construyó un grupo de riesgo de 13 alelos que logró asociar positivamente con enfermedad coronaria dura (infarto, muerte, complejidad) pero no para otros desenlaces que tampoco cambió al analizar no trece, si no dieciséis alelos. Cuando intentó mejorar la predicción con 10 alelos, no encontró diferencias. (71)

Un aspecto a destacar de este estudio lo resalta el hecho de que todos estos estudios previos son genéticos de bases de datos y esta es la primera cohorte basada en la comunidad en Colombia, en la que se demuestra no solo la prevalencia de los alelos, si no una plausible contribución para reclasificar el riesgo de un paciente con DMT2 de tener una enfermedad coronaria más compleja. Otra limitante de estos estudios genéticos, consiste en los confusores metabólicos que determinan el riesgo (27). Si bien, tener este tipo de alteraciones aumenta el riesgo de tener enfermedad cardiovascular, su riesgo es dinámico toda vez que mientras más mal control hay de cada enfermedad, el riesgo subsecuentemente incrementa, y ya su punto de partida para un evento cardiovascular toma otro enfoque (72). En este estudio se encontró la diferencia en un grupo de riesgo de 5 alelos, sin hallarse diferencias significativas no solo en la parte de la historia familiar, aspectos demográficos y antecedentes clínicos, si no en la parte metabólica, al haber homogeneidad en los niveles de hba1c, LDLc, APOB, y particularmente sin diferencias por niveles de LP(a) que tiene un importante componente genético.

Uno de los aspectos relevantes en esta discusión, se cimienta en la elección de los alelos. En el pasado, se soportaba en “genes candidatos” sin dar lugar a resultados favorables. Luego de la aparición del GWAS, no todos los autores han logrado obtener resultados de asociación. (71) Talmud et al, analizó un solo alelo en el cromosoma 9p21.3 sin obtener utilidad para predecir eventos cardiovasculares futuros. (73)

El análisis de los grupos de riesgo genético para los factores de riesgo tampoco ha logrado establecer beneficios puntuales. Kathiresan et al, analizó 9 alelos, con efecto aditivo mientras más presentes el LDL era 20 mg/dl mayor con descenso del HDL. Finalmente se asoció con un aumento del riesgo de enfermedad coronaria en 15%, pero no mejoró la discriminación por encima de los factores de riesgo tradicionales. (74)

En otro estudio solo en mujeres con enfermedad cardiovascular sin diabetes, Painter et al, construyó dos puntajes de riesgo genéticos utilizando en uno 101 alelos y en otro 12, al final del estudio, no logró discriminar mejor el riesgo por encima de la manera tradicional al utilizar estas escalas. (75)

El presente estudio tiene la fortaleza, de ser el primer estudio comunitario en Colombia en demostrar una alta prevalencia de homocigosis para los alelos descritos por bases de datos genéticas en pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular, y se lograron documentar cinco que podrían diferenciar a los pacientes con enfermedad coronaria más compleja. Dentro de las debilidades que tiene esta su alcance, dado que para poder considerar un cambio en la práctica clínica es necesario un estudio con bases temporales que permita evaluar este grupo de alelos de riesgo en el campo clínico. Se abre una hipótesis nueva para analizar en otro tipo de estudio en comunidad a futuro, como un estudio de casos y controles o una cohorte prospectiva.

9. Conclusiones y recomendaciones

9.1 Conclusiones

Existe una alta prevalencia de homocigosis de alelos de riesgo para enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2.

Se identificaron 5 (rs1412830-CDKN2A/B + rs2074192-ACE2 + rs4420638-APOE + rs646776-CELSR2 + rs7903146TCF7L2) que pueden estar asociados a enfermedad coronaria más compleja.

9.2 Recomendaciones

Es necesario considerar estos pacientes para un seguimiento a largo plazo o compararla con unos controles que permitan tomar conclusiones distintas en cuanto a la predicción del riesgo

Referencias bibliográficas

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2023 Update: A Report from the American Heart Association. Vol. 147, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2023. p. E93–621.
2. Strain WD, Paldánus PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. Vol. 17, *Cardiovascular Diabetology*. BioMed Central Ltd; 2018.
3. Ali MK, Pearson-Stuttard J, Selvin E, Gregg EW. Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality. *Diabetologia* [Internet]. 2022; 65:3–13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05585-2>
4. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Oct 1;9(10):653–62.
5. Senior JR. Evolution of the Food and Drug Administration Approach to Liver Safety Assessment for New Drugs: Current Status and Challenges. Vol. 37, *Drug Safety*. Springer International Publishing; 2014. p. 9–17.
6. Dahlén AD, Dashi G, Maslov I, Attwood MM, Jonsson J, Trukhan V, et al. Trends in Antidiabetic Drug Discovery: FDA Approved Drugs, New Drugs in Clinical Trials and Global Sales. Vol. 12, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
7. Kelsey MD, Nelson AJ, Green JB, Granger CB, Peterson ED, McGuire DK, et al. Guidelines for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: JACC Guideline Comparison. Vol. 79, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier Inc.; 2022. p. 1849–57.
8. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. Vol. 34, *Canadian Journal of Cardiology*. Elsevier Inc.; 2018. p. 575–84.
9. Witka BZ, Oktaviani DJ, Marcellino M, Barliana MI, Abdulah R. Type 2 diabetes-associated genetic polymorphisms as potential disease predictors. Vol. 12, *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. Dove Medical Press Ltd; 2019. p. 2689–706.

10. Seyerle AA, Avery CL. Understanding Genetic Epidemiology: The Potential Benefits and Challenges of Genetics for Improving Human Health. Vol. 74, *N C Med J*. 2013.
11. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. Vol. 14, *Future Cardiology*. Future Medicine Ltd.; 2018. p. 491–509.
12. Muñoz OM, Rodríguez NI, Ruiz Á, Rondón M. Validación de los modelos de predicción de Framingham y PROCAM como estimadores del riesgo cardiovascular en una población colombiana. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2014;21(4):202–12.
13. Costantino S, Ambrosini S, Paneni F. The epigenetic landscape in the cardiovascular complications of diabetes. Vol. 42, *Journal of Endocrinological Investigation*. Springer International Publishing; 2019. p. 505–11.
14. Deedwania P. Emerging strategies for diabetes and cardiovascular disorders: Introduction and foreword. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019 Jul 1;62(4):295–7.
15. Szuszkiewicz-Garcia MM, Davidson JA. Cardiovascular disease in diabetes mellitus: Risk factors and medical therapy. Vol. 43, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2014. p. 25–40.
16. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46:S158–90.
17. Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, Lombardo F, Mannucci E, Turco S, et al. Recurrence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: Epidemiology and risk factors. *Diabetes Care*. 2008 Nov;31(11):2154–9.
18. Govender RD, Al-Shamsi S, Soteriades ES, Regmi D. Incidence and risk factors for recurrent cardiovascular disease in middle-eastern adults: A retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Nov 11;19(1).
19. Companioni O, Rodríguez Esparragón F, Medina Fernández-Aceituno A, Rodríguez Pérez JC. Genetic Variants, Cardiovascular Risk and Genome-Wide Association Studies. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2011 Jun;64(6):509–14.
20. Fallin MD, Duggal P, Beaty TH. Genetic epidemiology and public health: The evolution from theory to technology. Vol. 183, *American Journal of Epidemiology*. Oxford University Press; 2016. p. 387–93.

21. Goyal S, Sanghera DK. Genetic and Non-genetic Determinants of Cardiovascular Disease in South Asians. *Curr Diabetes Rev.* 2021 Jan 19;17(9).
22. Goodarzi MO, Rotter JI. Genetics Insights in the Relationship between Type 2 Diabetes and Coronary Heart Disease. Vol. 126, *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 1526–48.
23. Knowles JW, Ashley EA. Cardiovascular disease: The rise of the genetic risk score. *PLoS Med.* 2018 Mar 1;15(3).
24. Inouye M, Abraham G, Nelson CP, Wood AM, Sweeting MJ, Dudbridge F, et al. Genomic Risk Prediction of Coronary Artery Disease in 480,000 Adults: Implications for Primary Prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Oct 16;72(16):1883–93.
25. Lu T, Forgetta V, Yu OHY, Mokry L, Gregory M, Thanassoulis G, et al. Polygenic risk for coronary heart disease acts through atherosclerosis in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2020 Jan 30;19(1).
26. Abdullah Said M, Verweij N, Van Der Harst P. Associations of combined genetic and lifestyle risks with incident cardiovascular disease and diabetes in the UK biobank study. *JAMA Cardiol.* 2018 Aug 1;3(8):693–702.
27. Cox AJ, Hsu FC, Ng MCY, Langefeld CD, Freedman BI, Carr JJ, et al. Genetic risk score associations with cardiovascular disease and mortality in the diabetes heart study. *Diabetes Care.* 2014;37(4):1157–64.
28. Gloyn AL, Drucker DJ. Precision medicine in the management of type 2 diabetes. Vol. 6, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 891–900.
29. Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. Vol. 50, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2021. p. 337–55.
30. Yun JS, Ko SH. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes. Vol. 123, *Metabolism: Clinical and Experimental*. W.B. Saunders; 2021.
31. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–34.

32. Ma CX, Ma XN, Guan CH, Li YD, Mauricio D, Fu SB. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. Vol. 21, Cardiovascular Diabetology. BioMed Central Ltd; 2022.
33. Nathan D. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;30:977–86.
34. Turner Robert. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *LANCET.* 1998;852:837–53.
35. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: An analysis of the ACCORD randomised trial. *The Lancet.* 2010;376(9739):419–30.
36. Steiner S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. Vol. 13, *Zeitschrift für Gefässmedizin.* Krause und Pachernegg GmbH; 2016. p. 17–8.
37. Marso SP DGBFKKPMJNMNS. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. Vol. 54, *N Engl J Med.* BMJ Publishing Group; 2016. p. 101.
38. Strawbridge RJ, van Zuydam NR. Shared Genetic Contribution of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: Implications for Prognosis and Treatment. Vol. 18, *Current Diabetes Reports.* Current Medicine Group LLC 1; 2018.
39. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023 Oct 14;44(39):4043–140.
40. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *New England Journal of Medicine.* 2019 Jan 3;380(1):11–22.
41. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine.* 2017 Sep 21;377(12):1119–31.
42. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2018 Nov 29;379(22):2097–107.

43. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017 May 4;376(18):1713–22.
44. Ntalla I, Kanoni S, Zeng L, Giannakopoulou O, Danesh J, Watkins H, et al. Genetic Risk Score for Coronary Disease Identifies Predispositions to Cardiovascular and Noncardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 18;73(23):2932–42.
45. Nelson CP, Goel A, Butterworth AS, Kanoni S, Webb TR, Marouli E, et al. Association analyses based on false discovery rate implicate new loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2017 Sep 1;49(9):1385–91.
46. Smith JA, Ware EB, Middha P, Beacher L, Kardia SLR. Current Applications of Genetic Risk Scores to Cardiovascular Outcomes and Subclinical Phenotypes. *Curr Epidemiol Rep*. 2015 Sep;2(3):180–90.
47. Pereira A, Mendonça MI, Borges S, Freitas S, Henriques E, Rodrigues M, et al. Genetic risk analysis of coronary artery disease in a population-based study in Portugal, using a genetic risk score of 31 variants. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Jul 1;111(1):50–61.
48. van Setten J, Isgum I, Smolonska J, Ripke S, de Jong PA, Oudkerk M, et al. Genome-wide association study of coronary and aortic calcification implicates risk loci for coronary artery disease and myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2013 Jun;228(2):400–5.
49. Verbeek R, Oldoni F, Surendran RP, Zwinderman AH, Khaw KT, Stroes ESG, et al. A 3-SNP gene risk score and a metabolic risk score both predict hypertriglyceridemia and cardiovascular disease risk. *J Clin Lipidol*. 2019 May 1;13(3):492–501.
50. Thanassoulis G, Peloso GM, Pencina MJ, Hoffmann U, Fox CS, Cupples LA, et al. A genetic risk score is associated with incident cardiovascular disease and coronary artery calcium the framingham heart study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012 Feb;5(1):113–21.
51. De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, Brunetti A, Indolfi C, Foti DP. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease: Genetic and epigenetic links. Vol. 9, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
52. Qi L, Parast L, Cai T, Powers C, Gervino E V., Hauser TH, et al. Genetic susceptibility to coronary heart disease in type 2 diabetes: 3 independent studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Dec 13;58(25):2675–82.

53. Shah HS, Morieri ML, Marcovina SM, Sigal RJ, Gerstein HC, Wagner MJ, et al. Modulation of GLP-1 levels by a genetic variant that regulates the cardiovascular effects of intensive glycemic control in ACCORD. *Diabetes Care*. 2018 Feb 1;41(2):348–55.
54. Langenberg C, Lotta LA. Genomic insights into the causes of type 2 diabetes. Vol. 391, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 2463–74.
55. Wheeler E, Leong A, Liu CT, Hivert MF, Strawbridge RJ, Podmore C, et al. Impact of common genetic determinants of Hemoglobin A1c on type 2 diabetes risk and diagnosis in ancestrally diverse populations: A transethnic genome-wide meta-analysis. *PLoS Med*. 2017 Sep 1;14(9).
56. Emdin CA, Khera A V., Chaffin M, Klarin D, Natarajan P, Aragam K, et al. Analysis of predicted loss-of-function variants in UK Biobank identifies variants protective for disease. *Nat Commun*. 2018 Dec 1;9(1).
57. Bressler J, Folsom AR, Couper DJ, Volcik KA, Boerwinkle E. Genetic variants identified in a European genome-wide association study that were found to predict incident coronary heart disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol*. 2010 Jan;171(1):14–23.
58. Congrains A, Kamide K, Oguro R, Yasuda O, Miyata K, Yamamoto E, et al. Genetic variants at the 9p21 locus contribute to atherosclerosis through modulation of ANRIL and CDKN2A/B. *Atherosclerosis*. 2012 Feb;220(2):449–55.
59. Xu B, Fang Z, He S, Wang J, Yang X. ANRIL polymorphism rs4977574 is associated with increased risk of coronary artery disease in Asian populations: A meta-analysis of 12,005 subjects. Vol. 97, *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018.
60. Zheng JS, Arnett DK, Parnell LD, Smith CE, Li D, Borecki IB, et al. Modulation by dietary fat and carbohydrate of IRS1 association with type 2 diabetes traits in two populations of different ancestries. *Diabetes Care*. 2013 Sep;36(9):2621–7.
61. Paquette M, Dufour R, Baass A. PHACTR1 genotype predicts coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2018 Jul 1;12(4):966–71.
62. Castillo-Avila RG, González-Castro TB, Tovilla-Zárate CA, Martínez-Magaña JJ, López-Narváez ML, Juárez-Rojop IE, et al. Association between Genetic Variants of CELSR2-PSRC1-SORT1 and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 10, *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. MDPI; 2023.

63. Kleber ME, Grammer TB, Renner W, März W. Effect of the rs2259816 polymorphism in the HNF1A gene on circulating levels of c-reactive protein and coronary artery disease (the ludwigshafen risk and cardiovascular health study). *BMC Med Genet*. 2010 Nov 9;11(1).
64. Estrada K, Aukrust I, Bjørkhaug L, Burt NP, Mercader JM, García-Ortiz H, et al. Association of a low-frequency variant in HNF1A with type 2 diabetes in a latino population the SIGMA Type 2 Diabetes Consortium. *JAMA*. 2014 Jun 11;311(22):2305–14.
65. Villareal DT, Robertson H, Bell GI, Patterson BW, Tran H, Wice B, et al. TCF7L2 variant rs7903146 affects the risk of type 2 diabetes by modulating incretin action. *Diabetes*. 2010 Feb;59(2):479–85.
66. Huang Y, Ye HD, Gao X, Nie S, Hong QX, Ji HH, et al. Significant interaction of APOE rs4420638 polymorphism with HDL-C and APOA-I levels in coronary heart disease in Han Chinese men. *Genetics and Molecular Research*. 2015 Oct 28;14(4):13414–24.
67. Liu C, Li Y, Guan T, Lai Y, Shen Y, Zeyaweiding A, et al. ACE2 polymorphisms associated with cardiovascular risk in Uyghurs with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Sep 18;17(1).
68. Huang Y, Jin H, Yang G. Associations Between Common Polymorphisms of CDKN2B-AS and Susceptibility to ASCVD. *Angiology*. 2020 Nov 1;71(10):934–41.
69. Shukla H, Mason JL, Sabyah A. Identifying genetic markers associated with susceptibility to cardiovascular diseases. Vol. 5, *Future Science OA*. Future Medicine Ltd.; 2019.
70. Naito R, Miyauchi K. *Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus Current Treatment Strategies and Future Perspective*. 2017.
71. Thanassoulis G, Peloso GM, Pencina MJ, Hoffmann U, Fox CS, Cupples LA, et al. A genetic risk score is associated with incident cardiovascular disease and coronary artery calcium the framingham heart study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012 Feb;5(1):113–21.
72. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. *Cardiovascular consequences of metabolic syndrome*. Vol. 183, *Translational Research*. Mosby Inc.; 2017. p. 57–70.
73. Talmud PJ, Cooper JA, Palmieri J, Lovering R, Drenos F, Hingorani AD, et al. Chromosome 9p21.3 coronary heart disease locus genotype and prospective risk of CHD in healthy middle-aged men. *Clin Chem*. 2008 Mar 1;54(3):467–74.

74. Kathiresan S, Melander O, Anevski D, Guiducci C, Burttt NP, Roos C, et al. Polymorphisms Associated with Cholesterol and Risk of Cardiovascular Events Abstract [Internet]. Vol. 358, N Engl J Med. 2008. Available from: www.nejm.org
75. Paynter NP, Chasman DI, Paré G, Buring JE, Cook NR, Miletich JP, et al. Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. JAMA. 2010 Feb 17;303(7):631–7.