

## La diabetes se escribe en femenino.

### Argumentación para justificar la necesidad de implementar estrategias de prevención de patología cardiovascular enfocadas a la población femenina con diabetes

Jessica Ares Blanco<sup>1-3</sup>, Pedro Pujante Alarcón<sup>1,2</sup>, Soraya Lanes Iglesias<sup>1,2</sup>,  
Edelmiro Menéndez Torre<sup>1-3</sup>, Elías Delgado Álvarez<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. <sup>2</sup> Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. <sup>3</sup> Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo. Oviedo

**Palabras clave:** cardiovascular, diabetes, mujer.

#### RESUMEN

Este editorial pretende poner de manifiesto que debemos emplear más recursos sanitarios para reducir el riesgo cardiovascular en mujeres con diabetes.

Está ampliamente demostrado que existe un incremento de riesgo «según el sexo» para mortalidad cardiovascular en mujeres con diabetes, aunque el riesgo absoluto es mayor en hombres.

Hemos comprobado este hecho en el estudio de cohortes realizado en nuestra población asturiana (Estudio Asturias), finalizado en 2018, en el que demostramos que las mujeres con diabetes tenían un riesgo de mortalidad (total y, sobre todo, cardiovascular) muy superior al de los hombres con diabetes.

El peor control de los factores de riesgo cardiovascular y la menor adherencia terapéutica de las mujeres contribuyen a esta diferencia.

El mecanismo que se esconde detrás es multifactorial y requiere más investigación al respecto. Con este texto deseamos arrojar más luz a los aspectos biológicos y socioculturales que son potencialmente responsables de estas desigualdades de género.

En la mayoría de los países del mundo, las mujeres fallecen a una edad más avanzada que los varones; así, la esperanza de vida es de media cuatro años más elevada en mujeres<sup>1</sup>. Esta diferencia se ha atribuido a factores biológicos, ambientales, socioeconómicos y psicológicos<sup>2-4</sup>. No obstante, aunque las mujeres viven más tiempo, la calidad de este tiempo «de más» no es óptima. Esta circunstancia es también llamada «paradoja de supervivencia saludable»<sup>5</sup>. Es decir, mientras que mujeres y hombres pasan un tiempo comparable de forma saludable, la mayor esperanza de vida en mujeres resulta de acumular más años «sin buena salud».

Se prevé que el número de personas con diabetes mellitus (DM) en el mundo se incremente desde los actuales 463 millones hasta los 700 millones en 2045<sup>6</sup> y, con ello,

el número de personas que sufran, en consecuencia, enfermedad cardiovascular. Mientras que las diferencias según el género en la prevalencia de DM en la población adulta son escasas<sup>7</sup>, sí hay gran diferencia en la relación entre mortalidad cardiovascular y DM por sexos.

Ya hace más de 50 años el estudio Framingham<sup>8</sup> demostró que la llamada «protección femenina» frente a la enfermedad cardiovascular se pierde en mujeres con DM dependiente de insulina. Varios estudios han mostrado también un incremento del riesgo relativo para enfermedad cardiovascular más alto en mujeres con DM en comparación con hombres, tanto en la DM tipo 1 como en la DM tipo 2 (DM2)<sup>9-12</sup>. Este exceso de riesgo cardiovascular (RCV) se ha descrito también entre mujeres que habían sufrido previamente DM

gestacional<sup>13</sup>. Detallar la fisiopatología de este proceso es muy complejo, pero parece tratarse de una asociación de factores biológicos, ambientales y psicológicos<sup>7</sup>. Los factores biológicos se centran en la pérdida de protección hormonal femenina tras la menopausia y el desequilibrio hormonal que se produce en situación de hiperglucemia. Todo ello comporta una situación de estrés oxidativo, disfunción endotelial y ambiente proinflamatorio, modulando de esta forma la respuesta vascular al óxido nítrico (deterioro del proceso de relajación vascular)<sup>7</sup>. Existen estudios que atribuyen el exceso de mortalidad cardiovascular (en mujeres con DM en comparación con aquellas que no la padecen) a la presencia de DM gestacional previa, así como peor control de factores de RCV<sup>14</sup>, en los que tiene mayor peso la hipertensión arterial<sup>15</sup>.

Los datos anteriormente descritos los hemos corroborado en nuestro «Framingham asturiano», el Estudio Asturias. Este estudio de cohortes (liderado desde el inicio por los Dres. Botas, Delgado y Menéndez-Torre) comenzó en 1998, determinando en aquel momento la prevalencia de DM y sus categorías intermedias en la población asturiana. Se realizó un seguimiento de la cohorte hasta 2018 (datos intermedios obtenidos en 2004 por el Dr. Valdés), cuando el objetivo del estudio fue obtener datos de mortalidad en función de las diferentes categorías del metabolismo de la glucosa previamente establecidas.

No fue de extrañar que, ya en 1998, obtuviéramos el doble de riesgo de mortalidad por todas las causas en las personas con diagnóstico de DM (2,02; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,29-3,16)<sup>16</sup>. Lo que nos llamó poderosamente la atención fue la gran diferencia establecida por sexos. En nuestro estudio se verifica que las mujeres con DM2 tienen un riesgo de mortalidad cardiovascular más de tres veces mayor que las mujeres sin DM2, con un *hazard ratio* de 3,06 (IC del 95 %: 1,44-6,47), y de tan solo 1,49 (IC del 95 %: 0,64-3,46) en los hombres<sup>17</sup>. Si acotamos la muestra únicamente a las mujeres que ya tenían el diagnóstico de DM en 1998 (descontando a las que desconocían padecerla), el *hazard ratio* para mortalidad cardiovascular asciende a 6,72 (IC del 95 %: 2,50-18,07). Tanto en el grupo de personas con DM2 como en la muestra total, las mujeres obtuvieron una tasa de mortalidad menor que los varones; no obstante, cuando acontece la DM2, esta diferencia se atenúa, de forma que la tasa de mortalidad es de 25,8 (IC del 95 %: 16,8-37,8) en mujeres frente a 26,7 (IC del 95 %: 18,7-36,9) en varones.

Al revisar los datos de control de los factores de RCV en personas con DM2 en comparación con aquellas sin DM2, el objetivo de control está más alejado en las mujeres que en los hombres. Este empeoramiento en el perfil de los factores

de RCV en las mujeres podría explicar las diferencias en la mortalidad cardiovascular, como ha ocurrido en otros estudios diseñados de forma similar.

### ¿QUÉ PODEMOS HACER PARA REDUCIR LA MORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN LAS MUJERES CON DIABETES?

Puede ser posible reducir la tasa de mortalidad cardiovascular femenina mediante estrategias dirigidas. Por ejemplo, realizando guías de práctica clínica estratificadas por sexo. Este puede ser un buen punto inicial que conduzca, poco a poco, a una medicina más personalizada. El término «síndrome de Yentl», acuñado en 1991 por la Dra. Bernadine Healy, hace referencia a la mayor probabilidad de que una mujer no reciba el tratamiento adecuado para su problema cardiovascular porque tradicionalmente se asocia al hombre<sup>18,19</sup>. Queda aún mucho trabajo, mediante la implementación y creación de protocolos estandarizados y el uso de aplicaciones/herramientas que incidan en esta diferencia, así como la aplicación de inteligencia artificial.

Es pertinente la mejora del control de los factores de RCV entre las mujeres (hipertensión, dislipemia, sobrepeso, etc.), pero no queda claro si los objetivos de control en estos ámbitos deben ser más estrictos en las mujeres que en los hombres<sup>20</sup>.

Necesitamos más investigación en este campo para determinar si la escasa adherencia terapéutica de las mujeres es determinante en la progresión de la DM2 y la enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, la depresión es más prevalente en mujeres con prediabetes y DM; esto puede explicar parte de la diferencia en la adherencia terapéutica<sup>21</sup>. La depresión puede verse agravada también por un peor control glucémico, contribuyendo así potencialmente a disminuir el autocontrol domiciliario e incrementar la mortalidad cardiovascular. Debemos implementar el manejo de la depresión conjuntamente con el de la DM y prediabetes para así contribuir a la disminución del RCV.

No existe suficiente evidencia científica de que el tratamiento más intensivo y agresivo sirva para mejorar resultados cardiovasculares, pero se ha visto que varias estrategias han sido efectivas en la reducción de eventos cardiovasculares antes de que aparezca la DM. Incluyendo intervenciones del estilo de vida en mujeres con prediabetes, historia personal de DM gestacional, eclampsia/preeclampsia y síndrome del ovario poliquístico<sup>22-24</sup>. Necesitamos más evidencia a fin de abrir oportunidades futuras para la prevención de eventos cardiovasculares en mujeres en riesgo de DM.

Creemos que se debe investigar más la relación entre hormonas sexuales y metabolismo hidrocarbonado. Además, no está claro el papel de moléculas como el péptido similar al glucagón, que parece que cumplen un papel muy importante en la regulación energética y están involucradas en la preservación de la célula  $\beta$  pancreática. Probablemente, nuevos hallazgos resultantes de la investigación en este campo determinen nuevas dianas terapéuticas específicas según el sexo: por ejemplo, moduladores selectivos del receptor de estrógenos en mujeres posmenopáusicas, péptido similar al glucagón tipo 1 conjugado con estrógenos o activación selectiva  $\alpha$  en los receptores de estrógenos.

Urge una investigación centrada en las diferencias según el sexo de cara a establecer las bases biológicas de las desigualdades observadas y así poder realizar una atención clínica más personalizada y dirigida. Debemos incrementar la conciencia de cómo afecta la DM a las mujeres biológica

y socialmente de manera particular. No solo para que ellas mismas sean conocedoras de como esta enfermedad afecta concretamente a su organismo, sino también para que quienes las acompañen o cuiden a lo largo de todo el proceso y su entorno más inmediato sepan cómo abordarlo adecuadamente (familia y profesionales sanitarios).

## CONCLUSIÓN

A tenor de estas diferencias de género respecto a la mortalidad cardiovascular en DM, este editorial quiere poner de relieve que un porcentaje amplio de mujeres con esta patología requiere estrategias de reducción del RCV más contundentes que las de los hombres. Esto incluye la necesidad de desarrollar planes de salud dirigidos específicamente a dianas de la biología femenina en la prevención, tratamiento y manejo de los factores de RCV en mujeres con DM.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Estadísticas Sanitarias Mundiales 2020: monitoreando la salud para los ODS, objetivos de desarrollo sostenible. Genève: Organización Mundial de la Salud; 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338072/9789240011953-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y%22> [último acceso: 6 de mayo de 2021].
2. Sundberg L, Agahi N, Fritzell J, Fors S. Why is the gender gap in life expectancy decreasing? The impact of age and cause-specific mortality in Sweden 1997–2014. *Int J Public Health*. 2018;63:673–81.
3. Luy M, Wegner-Siegmundt C. The impact of smoking on gender differences in life expectancy: more heterogeneous than often stated. *Eur J Public Health*. 2015;25:706–10.
4. Luy M, Gast K. Do women live longer or do men die earlier? reflections on the causes of sex differences in life expectancy. *Gerontology*. 2014;60:143–53.
5. Van Oyen H, Nusselder W, Jagger C, Kolip P, Cambois E, Robine JM. Gender differences in healthy life years within the EU: an exploration of the «health-survival» paradox. *Int J Public Health*. 2013;58:143–55.
6. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la diabetes de la FID. 9.ª ed. Federación Internacional de Diabetes; 2019. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org/en/> [último acceso: 6 de mayo de 2021].
7. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2016;37:278–316.
8. García MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannell WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow up study. *Diabetes*. 1974;23:105–11.
9. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events *Diabetologia*. 2014;57:1542–51.
10. Kalyani RR, Lazo M, Ouyang P, Turkbey E, Chevalier K, Brancati F, et al. Sex differences in diabetes and risk of incident coronary artery disease in healthy young and middle-aged adults. *Diabetes Care*. 2014;37:830–8.
11. Huxley RR, Peters SAE, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:198–206.
12. Clemens KK, Woodward M, Neal B, Zinman B. Sex disparities in cardiovascular outcome trials of populations with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2020;43:1157–63.
13. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2019;62:905–14.
14. Peters SAE, Huxley RR, Sattar N, Woodward M. Sex differences in the excess risk of cardiovascular diseases associated with type 2 diabetes: potential explanations and clinical implications. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2015;9:36.
15. Ljungman C, Kahan T, Schiöler L, Hjerpe P, Hasselström J, Wettermark B, et al. Gender differences in antihypertensive drug treatment: results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD). *J Am Soc Hypertens*. 2014;8:882–90.

16. Ares JI, Valdé S, Botas P, Sánchez-Ragnarsson C, Rodríguez-Rodero S, Morales-Sánchez P, et al. Mortality risk in adults according to categories of impaired glucose metabolism after 18 years of follow-up in the North of Spain: The Asturias Study. *PLoS One*. 2019;14:e0211070.
17. Ares Blanco J, Valdés Hernández S, Botas P, Rodríguez-Rodero S, Morales Sánchez P, Díaz Naya L, et al. Gender differences in the mortality of people with type 2 diabetes: Asturias Study 2018. *Gac Sanit*. 2020;34:442-8.
18. Merz CNB. The Yentl syndrome is alive and well. *Eur Heart J*. 2011;32:1313-5.
19. Healy B. The Yentl syndrome. *N Engl J Med*. 1991;325:274-6.
20. Simmons D. Excess deaths in women with type 1 diabetes: time to act. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:164-5.
21. Breyer MK, Ofenheimer A, Altziebler J, Hartl S, Burghuber OC, Studnicka M, et al. Marked differences in prediabetes- and diabetes-associated comorbidities between men and women-Epidemiological results from a general population-based cohort aged 6-80 years-The LEAD (Lung, hEart, sociAl, boDy) study. *Eur J Clin Invest*. 2020;50:e13207.
22. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, Zhang P, Herman WH, Barrett-Connor E, et al. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the diabetes prevention program outcomes study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1646-53.
23. Woodward A, Broom D, Harrop D, Lahart I, Carter A, Dalton C, et al. The effects of physical exercise on cardiometabolic outcomes in women with polycystic ovary syndrome not taking the oral contraceptive pill: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord*. 2019;18:597-612.
24. Glechner A, Harreiter J, Gartlehner G, Rohleder S, Kautzky A, Tuomilehto J, et al. Sex-specific differences in diabetes prevention: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2015;58:242-54.