

Aspectos diferenciales de la diabetes tipo 2 en la mujer

José Manuel Millaruelo Trillo

Médico de familia. Centro de Salud Torrero La Paz. Zaragoza. RedGDPS Aragón

A Lola Ariño, in memoriam

Al interesarnos, hace ya varios años, de una manera especial en el estudio de la diabetes tipo 2 nos llamaron la atención algunos estudios, que luego resultaron referenciales, en los que se valoraba la importancia del género para señalar aspectos distintos en el manejo, la evolución y las complicaciones clínicas de esta enfermedad en las mujeres.

Más recientemente, al profundizar en las particularidades de la enfermedad cardiovascular, pudimos ver que, en el caso de la mujer, las cosas son de alguna manera distintas al enfoque general que solemos dar a esta patología.

Éstos son los pilares básicos de la revisión que me propongo realizar, que por temas habituales de espacio deberá ser somera, aunque intentaré que profunda y razonada, con el objetivo de que estos conocimientos, que alguna vez nos resultaran novedosos o incluso extraños, nos ayuden a un manejo mejor de la enfermedad en la mujer con diabetes.

Es forzoso comenzar señalando dos obstáculos importantes que estarán presentes en cualquier aseveración que se pueda hacer: la falta de presencia de la mujer (o en porcentajes escasos) en los estudios cardiovasculares, lo que ocasiona que debamos aplicar los resultados de unas poblaciones mayoritariamente masculinas, y la validez externa de estudios que han sido realizados en países o culturas muy distintas a las nuestras, lo que resulta de gran importancia si hablamos de hábitos, comportamientos, actitudes o aspectos socioeconómicos.

INTRODUCCIÓN

Desde hace casi 30 años, algunos autores, generalmente mujeres, y a la cabeza de ellas Barrett-Connor, pudieron observar el impacto del género femenino en las consecuencias, sobre todo cardiovasculares, de la diabetes tipo 2, que, en términos relativos, era superior al de los varones. En artículos

que ya son clásicos se preguntaba por las causas de las diferencias en la cardiopatía isquémica¹ y por qué la diabetes es un factor de riesgo más potente para la enfermedad cardiovascular en las mujeres que en los varones en el clásico estudio de Rancho Bernardo². Otros autores hicieron las mismas observaciones³. También Gale⁴ hizo una excelente revisión en el año 2001 en la que abordaba de manera preferente los aspectos diferenciales en la diabetes tipo 1, tema que nosotros no vamos a tratar.

A mediados de la primera década del siglo XXI, la doctora Legato publicó la única guía de práctica clínica que se conoce hasta el momento específica para mujeres, pero, aun reconociendo su mérito, debe hacerse también con la debilidad de la literatura en que se basan sus recomendaciones⁵. No se han hecho reediciones ni actualizaciones, lo que no parece buen síntoma de la vitalidad del tema.

Casi simultáneamente aparecieron también unas guías específicas para el manejo de la enfermedad cardiovascular en la mujer en Estados Unidos⁶ y en Europa⁷, e incluso la Sociedad Española de Cardiología editó un monográfico⁸ dedicado al tema en el que, curiosamente, no existe ningún capítulo dedicado específicamente a la diabetes. No es extraña esta relación, porque, como veremos más adelante, el aspecto diferencial más importante de la diabetes en las mujeres es el relacionado con la enfermedad cardiovascular. Estos documentos comparten los mismos puntos fuertes y debilidades que la guía de la doctora Legato, anteriormente mencionada.

Pero ha sido en estos últimos años cuando la consideración del género en todas las investigaciones científicas ha entrado plenamente en el debate y la acción de la investigación. Pensamos que no ha sido ajena a ello la importancia cuantitativa y cualitativa de la mujer en este ámbito, así como en el de la profesión médica y de la sociedad en general.

¿QUÉ QUEREMOS DECIR AL HABLAR DE SEXO O GÉNERO Y POR QUÉ ES IMPORTANTE?

Muchos autores están de acuerdo en que, si queremos realizar un enfoque personalizado en el manejo de cualquier enfermedad, debemos tener en cuenta el aspecto sexo/género e incluirlo en los análisis epidemiológicos y en los estudios de intervención. Ello es así porque sabemos que la salud tiene un componente biológico, pero también otro relacionado con las circunstancias socioeconómicas. El sexo (entendido como componente biológico) y el género (referido a los factores sociales, incluidos los roles familiares) son componentes muy importantes y diferenciales en este concepto más holístico, y más real, de la salud^{9,10}.

Debemos obviar en este momento importantes aspectos biológicos¹¹ para centrarnos en otros tal vez menos conocidos, pero igualmente importantes (tabla 1).

La simple enumeración de factores socioeconómicos y psicosociales: nivel socioeconómico bajo, nivel educativo bajo, aislamiento social, falta de ayuda y soporte, estrés laboral, familiar o social que da lugar a emociones negativas: depresión, ansiedad y hostilidad; junto a la asunción, preferentemente en el caso de la mujer, de un rol familiar que en sí mismo genera patología (baja autoestima, culpabilización, responsabilización de los cuidados de otros) hacen que debamos valorar en su justa medida la importancia en el manejo global de la enfermedad y a ellos volveremos sucintamente al final del trabajo¹².

ASPECTOS CLÍNICOS GENERALES DE LA DIABETES TIPO 2 EN LA MUJER

Es una observación ya antigua que la cardiopatía isquémica es una rareza en la mujer premenopáusica y que tienen que darse las circunstancias de que la paciente sea diabética o fumadora para que se produzca tal situación. Ello ha dado lugar a diversos trabajos de distintos investigadores para intentar explicarlo. Aunque los aspectos relacionados con la protección tienen mucho que ver con la situación hormonal, otros enfatizan también la distinta prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos.

En cualquier caso, la diabetes empeora la función endotelial en la mujer premenopáusica diabética¹³, lo que no sucede en los casos de pacientes con normoglucemia, de manera que elimina la ventaja clásica femenina en el riesgo cardiovascular¹⁴, lo que repercute también en eventos duros como la mortalidad por infarto agudo de miocardio¹⁵.

PREVALENCIA DE LA DIABETES TIPO 2 EN LA MUJER EN ESPAÑA

Disponemos afortunadamente de los mejores datos posibles, recientemente publicados, que exponemos a continuación, procedentes del estudio Di@bet.es¹⁶, realizado en la población española hace tan sólo unos meses (figura 1).

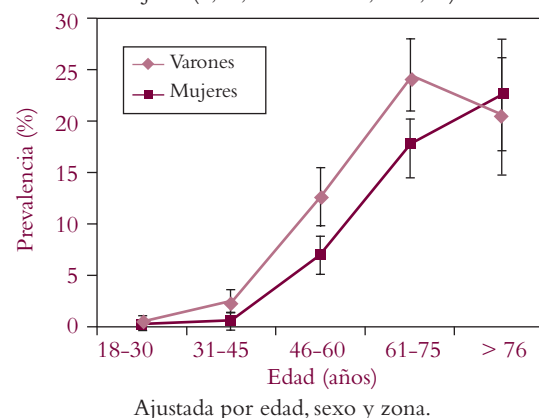
De ellos podemos concluir la alta prevalencia sobre todo en las edades más tardías, en las que superan a la de los varones, que constituye a la vez una buena noticia por su mayor supervivencia, pero que implica una gran importancia socio-sanitaria por la propia presencia de la enfermedad y de los síndromes geriátricos que la acompañan.

Tabla 1: Factores socioeconómicos y psicosociales determinantes para la enfermedad cardiovascular (tomado de Velasco¹²)

Socioeconómicos	Psicosociales y subjetivos
Desigualdades sociales	Depresión y ansiedad
Clase social baja	Baja la vitalidad emocional
Nivel educativo bajo	Actitud pesimista
Situación laboral precaria	Problemas con el trabajo
	Problemas con el jefe
	Problemas familiares
	Separación de pareja
	Acontecimientos vitales significativos
	Muerte de un ser querido
	Pérdidas
	Accidentes
	Problemas económicos

Figura 1: Prevalencia de diabetes por edad y sexo en España

Prevalencia de diabetes conocida (8,07%; IC al 95%: 7,22-8,92)
 Varones (8,90; IC al 95%: 7,51-10,30%)
 Mujeres (7,27; IC al 95%: 6,22-8,32)



TENDENCIAS EN LA MORTALIDAD DE LA DIABETES POR CAUSA CARDIOVASCULAR Y TOTAL

Debemos dejar clara desde un principio la situación epidemiológica que se produce en la actualidad: una mayor prevalencia de la diabetes en ambos sexos por disminución de la mortalidad, y tal vez un discreto aumento de la incidencia, y por el envejecimiento de la población y a la vez un descenso de la mortalidad relativa por la diabetes¹⁷ y, sobre todo, por la enfermedad cardiovascular con ella relacionada, probablemente debida a un mejor control de la glucemia y los FRCV.

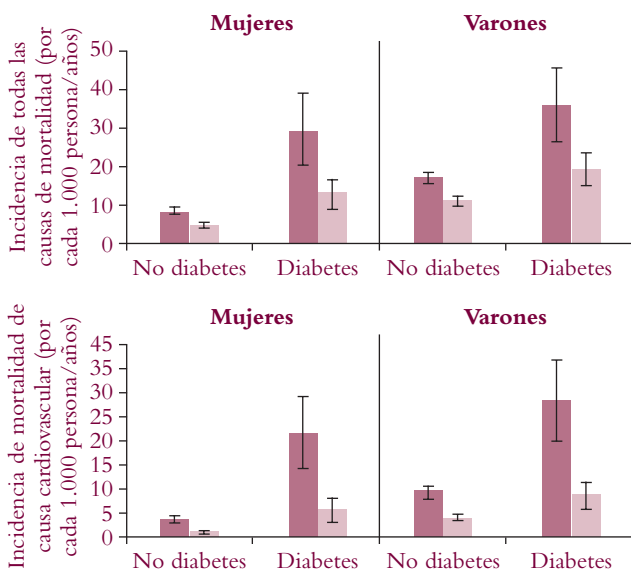
No es extraño entonces que «el peso» de la diabetes en la mortalidad cardiovascular sea cada vez mayor por este aumento de la prevalencia¹⁸, mientras que desde hace diez años la mortalidad cardiovascular es cada vez menor¹⁹⁻²¹.

Pero hay otra constante que se pone de manifiesto en los últimos estudios sobre estas tendencias de mortalidad, y es que el beneficio es menos importante para las mujeres que para los varones. Esta tendencia parece romperse en la última revisión²², que señalamos en la gráfica, aunque son datos de población americana (figura 2).

DURACIÓN DE LA DIABETES Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La duración de la diabetes es probablemente el tema más olvidado y, tal vez, uno de los más importantes en el manejo del riesgo cardiovascular de los diabéticos, aunque la mayoría de las

Figura 2: Tendencias en mortalidad total y cardiovascular en el Framingham Heart Study (tomado de Rossner²²)



tablas de riesgo la obvian. El reciente estudio de Fox²³, realizado a partir de la cohorte del Framingham Heart Study y sus descendientes, concluye que, tras ajustar por edad, sexo y otros factores de riesgo tradicionales, el riesgo para la cardiopatía coronaria es 1,38 veces mayor por cada diez años de duración de la diabetes, y se incrementa para la muerte por causas cardiovasculares hasta un 86% respecto del mismo período. Estos datos se vieron corroborados en el 1971-1992 National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study²⁴.

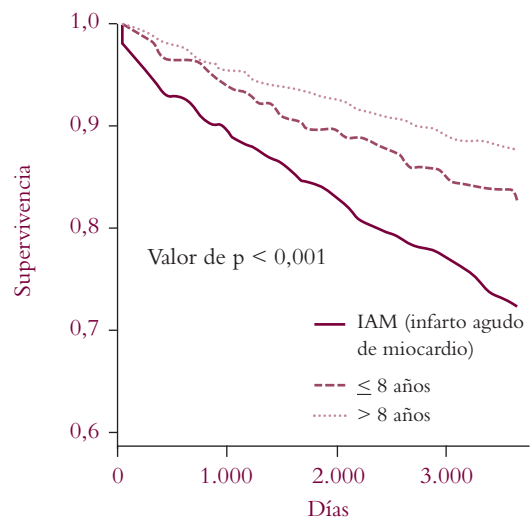
Por el contrario, este aspecto no pudo ser evidenciado en el estudio de Cano²⁵, realizado en nuestro país con muestras poblacionales de la cohorte REGICOR (Registre Gironi del Cor) y GEDAPS (Grupo de Estudio de la diabetes en Atención primaria de Salud) en Cataluña (figura 3).

EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MUJER DIABÉTICA

Desde la publicación en los primeros años noventa del clásico trabajo de Barret-Connor, a propósito del Rancho Bernardo Study², ya reseñado, la valoración del sexo femenino para un incremento del riesgo cardiovascular ha sido constante en la práctica totalidad de los estudios epidemiológicos al respecto. El riesgo relativo para la muerte por enfermedad isquémica del corazón entre varones diabéticos y no diabéticos era de 1,8, mientras que ascendía hasta 3,3 en el caso de las mujeres.

La misma autora, en 1998, y con la misma cohorte²⁶, demostró que en los ancianos con diabetes, definida ésta por

Figura 3: Influencia de la duración de la diabetes o presencia de infarto agudo de miocardio en la supervivencia (tomada de Cano²⁵)



una prueba de tolerancia oral patológica con glucemia basal normal, el riesgo relativo para la muerte por cardiopatía isquémica y enfermedad cardíaca era de 2,9 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,3-6,4) en mujeres diabéticas y 0,6 (IC del 95%, 0,2-2,0) en varones diabéticos respecto a los normoglucémicos del mismo sexo.

Analizado desde este punto de vista, también el San Antonio Heart Study²⁷, que valora el efecto de la diabetes y el valor de la glucemia sobre la mortalidad cardiovascular y total, nos muestra que el riesgo relativo de mortalidad en los varones diabéticos era de 3,2 (IC del 95%, 1,4-7,1), mientras que en las mujeres diabéticas era de 8,5 (IC del 95%, 2,8-25,2).

En 2002 se publicó un excelente trabajo²⁸ en el que se valoraba el distinto «peso» de los FRCV clásicos en varones y mujeres para el desarrollo de cardiopatía isquémica. La diabetes, junto con el tabaquismo, eran más dañinos en la mujer, no así el colesterol. Muy recientemente, el activo grupo de Saltar²⁹ encontró en el efecto de la diabetes sobre la función endotelial y los FRCV emergentes la razón del peor perfil de riesgo cardiovascular en las mujeres, al comparar población diabética y no diabética.

El interés en este tema, que debería acarrear una discriminación positiva para el manejo del riesgo cardiovascular de las mujeres diabéticas, ha dado lugar a publicaciones muy significativas. Destacamos entre ellas dos metaanálisis.

En el primero de ellos, Lee et al.³⁰ analizaron 16 estudios de cohortes que incluían varones y mujeres, entre los que 10 cumplían los requisitos suficientes de calidad para la selección. El riesgo relativo de muerte por enfermedad coronaria fue de 2,58 (IC del 95%, 2,05-3,26) para las mujeres y de 1,85 (IC del 95%, 1,47-2,33) para los varones.

En el segundo, Kanaya et al.³¹ encontraron 4.578 artículos, de los cuales 232 contenían datos primarios y 16 de ellos cumplían todos los criterios de inclusión. En 8 de ellos la mortalidad atribuida a la diabetes era de 2,3 (IC del 95%, 1,9-2,8) en el caso de los varones y de 2,9 (IC del 95%, 2,2-3,8) en el de las mujeres. Como vemos, en este caso los resultados son más parecidos en los varones y las mujeres; las explicaciones más detalladas sobre las causas posibles exigen una lectura profunda del artículo.

Más recientemente, Natarajan et al.³², tras un seguimiento de 20 años de la cohorte del Framingham Heart Study y el Framingham Offspring Study, al comparar el riesgo de muerte por cardiopatía isquémica entre la población diabética y la población con antecedentes de enfermedad corona-

ria, encontraron, en referencia exclusiva al grupo de diabéticos, que los varones tenían un riesgo relativo de muerte por cardiopatía isquémica de 2,1 (IC del 95%, 1,3-3,3) y las mujeres de 3,8 (IC del 95%, 2,2-6,6).

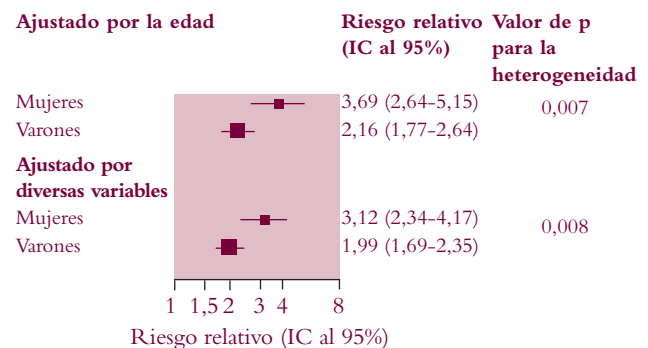
Una explicación de este aumento del riesgo de la enfermedad cardiovascular en las mujeres diabéticas puede encontrarse en el Strong Heart Study³³, donde se hallan importantes diferencias en los FRCV de la mujer respecto al varón en el caso de la población diabética; son especialmente llamativos los relacionados con la resistencia a la insulina. Un dato que hay que tener en cuenta es el tipo de población, india americana, que puede disminuir la validez externa del estudio.

Un estudio de nuestro ámbito geográfico ha paliado este problema, el DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe) Study Group³⁴. Tras un seguimiento de más de ocho años de 14 cohortes europeas, con la inclusión de más de 18.000 individuos, se concluyó que entre los pacientes recién diagnosticados de diabetes el riesgo relativo de fallecimiento por enfermedad cardiovascular de las personas que fuman, tienen hipertensión, hipercolesterolemia o sobrepeso fue un 1,3-2,1 mayor en mujeres diabéticas que en varones diabéticos, respecto a los normoglucémicos de su mismo sexo. Se presentan algunos datos en la figura 1.

En 2005 un nuevo metaanálisis³⁵ con presencia masiva de población del Pacífico también concluyó que el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular es mayor en la mujer diabética que en los varones (figura 4).

Podemos concluir que hay evidencias suficientes para afirmar que, aunque el riesgo cardiovascular absoluto es, por supuesto, superior en los varones tanto diabéticos como normoglucémicos, el riesgo relativo es superior en las mujeres diabéticas respecto a las normoglucémicas, lo

Figura 4: Riesgo relativo de varones y mujeres diabéticos para desarrollar cardiopatía isquémica (tomado de Huxley³⁵)



cual deberíamos tener en cuenta en nuestro abordaje clínico. De hecho, algunos autores han propuesto y argumentado la necesidad de establecer cuidados específicos en los pacientes con diabetes según el sexo. Aunque existen algunas guías específicas, los problemas metodológicos comentados al principio hacen que su valor sea relativo y su seguimiento anecdótico³⁶⁻³⁸.

Si el riesgo se hace realidad y se produce el evento, típicamente un infarto de miocardio, también se ha observado un peor pronóstico tanto en las fases precoces del evento como a medio y largo plazo, y los resultados de la cardiología intervencionista son peores en las mujeres. La bibliografía del tema es tan extensa que, por motivos de espacio, tan sólo voy a poner ejemplos referidos a nuestro medio³⁹⁻⁴³.

DIFERENCIAS EN EL EFECTO DE LOS FÁRMACOS Y EN SU MANEJO SEGÚN EL GÉNERO

Aunque, una vez más, apenas existen estudios de intervención farmacológica con el enfoque de género, sí que podemos observar, en análisis post hoc, que existen diferencias en la efectividad o los efectos secundarios en varones y mujeres. La ausencia de alternativas a los tratamientos más convencionales es el motivo de que no nos planteemos este aspecto cuando iniciamos un tratamiento farmacológico en una mujer.

No encontramos información mínimamente relevante cuando analizamos este aspecto en los estudios con antidiabéticos orales o insulina.

Tenemos más datos cuando valoramos los fármacos «cardiovasculares» y, por ello, señalaremos algunos hechos relevantes, que ojalá adquieran, cada vez más, influencia en nuestras prescripciones.

Una de las primeras llamadas de atención lo constituyó el estudio de Ridker⁴⁴, en el que demostró la falta de efectividad del ácido acetilsalicílico para la prevención de la enfermedad coronaria en la mujer, aunque mantenía su eficacia en el territorio cerebrovascular. Estos datos fueron refrendados por el metaanálisis de Berger⁴⁵ de 2006.

En cuanto al clopidogrel, un metaanálisis también de Berger⁴⁶ encuentra resultados contradictorios y resalta que no puede observarse la eficacia en prevención de ictus y sí de eventos coronarios, aunque en una proporción inferior al varón y con mayores efectos secundarios.

La utilización de estatinas es el tema más controvertido. En prevención primaria en la mujer, el metaanálisis de Walsh⁴⁷ no pudo encontrar efectividad, entre otras circunstancias, por la escasa inclusión de mujeres en los estudios y por los pocos eventos relatados. Sus resultados han sido corroborados recientemente por Petretta⁴⁸. En el caso de la prevención secundaria algunos estudios han demostrado mayor eficacia en los varones que en las mujeres⁴⁹, lo que puede ser aún más relevante. Un metaanálisis⁵⁰ que, incomprensiblemente, asocia estudios de prevención primaria y secundaria llega a las conclusiones de Walsh y concede un leve beneficio en prevención secundaria sólo para la disminución de eventos cardiovasculares, no para la mortalidad total.

Los fármacos antihipertensivos parecen tener un comportamiento más uniforme en su respuesta en ambos géneros, aunque la intensidad en la respuesta sea similar pero no idéntica, como demuestra el trabajo de Turnbull en población general⁵¹.

En cuanto a los efectos secundarios, el de las glitazonas ha sido analizado mayoritariamente en mujeres, por la prevalencia de fracturas osteoporóticas en ellas. Aunque no existen estudios comparativos con varones, esta circunstancia debería ser tenida en cuenta a la hora de indicar la prescripción de estos fármacos⁵².

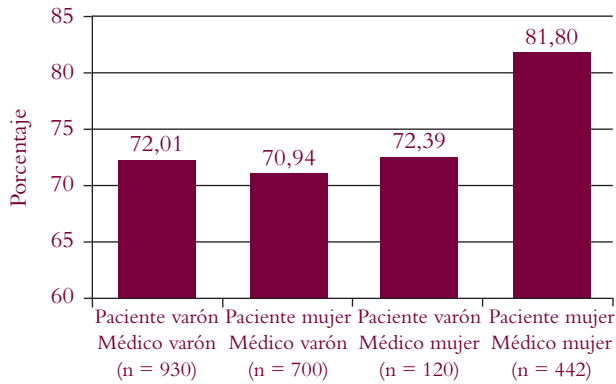
Existen dos trabajos que realizan un enfoque más global del problema, aunque desgraciadamente sus conclusiones no van en el mismo camino de otros estudios referenciados, por lo que la confusión no sólo es posible sino probable^{53,54}.

Otro aspecto poco conocido es la falta de equidad a la hora del manejo de los FRCV en la mujer. Bien es cierto que, como decíamos anteriormente, tal vez el efecto farmacológico de los fármacos cardiovasculares sea algo distinto y probablemente inferior en la mujer, pero ello en ningún caso justifica esta diferencia de manejo clínico.

Varios autores han observado este hecho⁵⁵⁻⁵⁸ desde hace mucho tiempo y es llamativo que esta situación persista en nuestro país hasta estos días, según el reciente estudio de Laho⁵⁹, con el agravante de que eran pacientes que requerían prevención secundaria.

Algo más que anecdótico, y probablemente digno de estudio, sea el hecho de la importancia de la concordancia del sexo del médico y el paciente⁶⁰⁻⁶², que garantiza mejores resultados cuando coinciden y que, en una primera aproximación, podemos relacionar con un mejor conocimiento de la idiosincrasia personal (figura 5).

Figura 5: Porcentaje de pacientes que reciben consejo dietético para la pérdida de peso, según la concordancia de sexos (tomado de Tabenkin⁶⁰)



NOTAS FINALES

Aun con la frustración de haber dejado muchas cosas en el tintero y dada la escasez de evidencias para poder contestarlas, planteo a los lectores algunas reflexiones por si merecen su consideración y estudio e investigación:

- Las mujeres diabéticas se sienten más enfermas que sus coetáneos masculinos con una comorbilidad similar⁶³.
- Las mujeres infraestiman el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular⁶⁴.
- Las creencias y comportamientos en la diabetes no son iguales entre géneros⁶⁵.
- Los aspectos psicosociales tienen más peso en el riesgo de contraer diabetes en las mujeres que en los varones diabéticos⁶⁶.
- El efecto de la deprivación económica en el riesgo relativo de la mortalidad total es superior en las mujeres diabéticas comparadas con los varones⁶⁷.
- Las mujeres diabéticas parecen beneficiarse menos de los cambios intensivos en el estilo de vida⁶⁸.
- Las mujeres con síndrome metabólico, inversamente a los varones, tienen mayor probabilidad de desarrollar diabetes que enfermedad cardiovascular⁶⁹.
- La insuficiencia cardíaca en la mujer diabética tiene características distintas a las del varón por cuestiones demográficas (edad) y de comorbilidad⁷⁰.
- La depresión es una comorbilidad asociada a la diabetes más frecuente en las mujeres y relacionada con la adherencia al tratamiento y la mortalidad⁷¹⁻⁷³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barrett-Connor E, Wingard D. Sex differences in ischemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population based study. *Am J Epidem* 1983;118:489-96.
2. Barrett-Connor E, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein S. Why is diabetes a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1991;265:627-31.
3. Orchard TJ. The impact of gender and general risk factors on the occurrence of atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996;28:323-33.
4. Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia* 2001;44:3-15.
5. Legato MJ. Is there a role for gender-specific medicine in today's health care system? *J Gend Specif Med* 2000;3(3):12, 15-21.
6. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:900-21.
7. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:994-1005.
8. Enfermedad cardiovascular en la mujer. Estudio de la situación en España. *Rev Esp Cardiol* 2008;8(Supl D):1-58.
9. Krieger N. Gender, sexes, and health: what are the connections - and why does it matter? *Int J Epidemiol* 2003;32:652-7.
10. Phillips S. Defining and measuring gender: a social determinant of health whose time has come. *Int J Equity Health* 2005;4:11-4.
11. Anderson G. Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:1-10.
12. Velasco Arias S. Informe sobre metodología y determinantes psicosociales de género en enfermedades cardiovasculares. Valencia: Dirección General de Salud Pública, Conselleria de Sanitat Generalitat Valenciana; 2010.
13. Steinberg H, Paradisi G, Cronin J, Crowde K, Hempfling A, Hook G, et al. Type II diabetes abrogates sex differences in endothelial function in premenopausal women. *Circulation* 2000;101:2040-6.
14. Maka K, Haffner S. Diabetes abolishes the gender gap in coronary heart disease. *Eur Heart J* 2003;24:1385-6.
15. Larsson CA, Gullberg B, Merlo J, Rastam L, Lindblat U. Female advantage in AMI mortality is reversed in patients with type 2 diabetes in the Skaraborg Project. *Diabetes Care* 2005;28:2246-8.
16. Soriguer F, Godoy A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2011 Oct 11.
17. Gulliford MC, Charlton J. Is relative mortality of type 2 diabetes mellitus decreasing? *Am J Epidemiol* 2009;169:455-61.

18. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D'Agostino RB Sr, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;115:1544-50.
19. Fox C, Coady S, Sorlie P, Levy D, Meigs J, D'Agostino R, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 2004;292:2495-9.
20. Booth G, Kapral M, Fung K, Tu J. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:32-7.
21. Gregg E, Gu Q, Cheng Y, Narayan K, Cowie C. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med* 2007;147:149-55.
22. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Savage PJ, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham heart study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009;119:1728-33.
23. Fox C, Sullivan L, D'Agostino R, Wilson P. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. The Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2004;27:704-8.
24. Natarajan S, Liao Y, Sinha D, Cao G, McGee D, Lipsitz S. Sex differences in the effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Arch Intern Med* 2005;165:430-5.
25. Cano J, Baena-Diez J, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al.; REGICOR and GEDAPS Investigators. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care* 2010;33:2004-9.
26. Barret-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998;21:1236-9.
27. Wei M, Gaskill S, Haffner S, Stern M. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. *Diabetes Care* 1998;21:1167-72.
28. Jónsdóttir LS, Sigfússon N, Gudnason V, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. *J Cardiovasc Risk* 2002;9:67-76.
29. Wannamethee S, Papacosta O, Lawlor D, Whincup P, Lowe GD, Ebrahim S, et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. *Diabetologia* 2011 Aug 23.
30. Lee W, Cheang A, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2000;23:962-8.
31. Kanaya A, Grady D, Barret-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002;162:1737-45.
32. Natarajan S, Liao Y, Cao G, Lipsitz S, McGee D. Sex differences in risk for coronary heart disease mortality associated with diabetes and established coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1735-40.
33. Howard B, Cowan L, Go O, Welty T, Robbins D, Lee E. Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular disease risk factors in women. The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 1998;21:1258-65.
34. Hu G; DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003;46:608-17.
35. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73-8.
36. Legato M, Gelzer A, Goland R, Ebner S, Rajan S, Villagra V, et al.; Writing Group for The Partnership for Gender-Specific Medicine. Gender-specific care of the patient with diabetes: review and recommendations. *Gend Med* 2006;2:131-58.
37. Mosca L, Benjamin E, Berra K, Bezanson J, Dolor R, Lloyd-Jones D. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1243-62.
38. Vaccarino V, Badimon L, Corti R, de Wit C, Dorobantu M, Hall A, et al.; Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Position Paper from the Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2011;90:9-17.
39. Marrugat J, Sala J, Masía R, Pavesi M, Sanz G, Valle V, et al. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. RESCATE Investigators. *Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempo de Espera*. *JAMA* 1998;280:1405-9.
40. Reina A, Colmenero M, Aguayo de Hoyos E, Arós F, Martí H, Claramonte R, et al.; PRIAMHO II Investigators. Gender differences in management and outcome of patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2007;116:389-95.
41. Bodí V, Sanchis J, Llàcer A, Núñez J, Fácila L, Pellicer M, et al. Diferencias entre sexos en la mortalidad a un mes y a un año tras un síndrome coronario agudo. *Med Clin* 2004;122:566-9.
42. Alonso J, Bueno H, Bardají A, García-Moll X, Badia X, Layola M. Influencia del sexo en la mortalidad y el manejo del síndrome coronario agudo en España. *Rev Esp Cardiol* 2008;8:8-22.
43. Koek HL, De BA, Gast F, Gevers E, Kardaun JW, Reitsma JB, et al. Short- and long-term prognosis after acute myocardial infarction in men versus women. *Am J Cardiol* 2006;98:993-9.
44. Ridker P, Cook N, Lee I, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-304.

45. Berger J, Roncaglioni M, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown D. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-13.
46. Berger JS, Bhatt DL, Cannon CP, Chen Z, Jiang L, Jones JB, et al. The relative efficacy and safety of clopidogrel in women and men. A sex-specific collaborative meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1935-45.
47. Walsh J, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004;291:2243-52.
48. Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010;138:25-31.
49. Karp I, Chen S, Pilote L. Sex differences in the effectiveness of statins in patients after myocardial infarction. *CMAJ* 2007;176:333-8.
50. LaRosa J, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-6.
51. Turnbull F, Woodward M, Neal B, Barzi F, Ninomiya T, Chalmers J, et al. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2669-80.
52. Betteridge D. Thiazolidinediones and fracture risk in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011;28:759-71.
53. Gartlehner G, Chapman A, Strobelberger M, Thaler K. Differences in efficacy and safety of pharmaceutical treatments between men and women: an umbrella review. *PLoS ONE* 2010;5:e11895.
54. Xhyheri B, Bugiardini R. Diagnosis and treatment of heart disease: are women different from men? *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:227-36.
55. Gouni-Berthold I, Berthold H, Mantzoros C, Bohm M, Krone W. Sex disparities in the treatment and control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1389-91.
56. McFarlane S, Castro J, Kaur J, Shin J, Kelling D, Farag A, et al. Control of blood pressure and other cardiovascular risk factors at different practice settings: outcomes of care provided to diabetic women compared to men. *J Clin Hypertens* 2005;7:73-80.
57. Wexler D, Grant R, Meigs J, Nathan D, Cagliero E. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:514-20.
58. Ferrara A, Mangione C, Kim C, Marrero D, Curb D, Stevens M, et al.; Translating Research Into Action for Diabetes Study Group. Sex disparities in control and treatment of modifiable cardiovascular disease risk factors among patients with diabetes: Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Study. *Diabetes Care* 2008;31:69-74.
59. Lahoz C, Mantilla T, Taboada M, Soler B, Tranche S, López-Rodríguez I, et al. Gender differences in evidence-based pharmacological therapy for patients with stable coronary heart disease. *Int J Cardiol* 2009;133:336-40.
60. Tabenkin H, Eaton CB, Roberts M, Parker D, McMurray J, Borkan J. Differences in cardiovascular disease risk factor management in primary care by sex of physician and patient. *Ann Fam Med* 2010;8:25-32.
61. Schmittiel J, Traylor A, Uratsu C, Mangione C, Ferrara A, Subramanian U. The association of patient-physician gender concordance with cardiovascular disease risk factor control and treatment in diabetes. *J Womens Health* 2009;18:2065-70.
62. Street R, O'Malley K, Cooper L, Haidet P. Understanding concordance in patient-physician relationships: personal and ethnic dimensions of shared identity. *Ann Fam Med* 2008;6:198-205.
63. McCollum M, Hansen L, Lu L, Sullivan P. Gender differences in diabetes mellitus and effects on self-care activity. *Gend Med* 2005;2:246-54.
64. Hammond J, Salamonson Y, Davidson P, Everett B, Andrew S. Why do women underestimate the risk of cardiac disease? A literature review. *Aust Crit Care* 2007;20:53-9.
65. Harvey J, Lawson V. The importance of health belief models in determining self-care behaviour in diabetes. *Diabet Med* 2009;26:5-13.
66. Agardh E, Ahlbom A, Andersson T, Efendic S, Grill V, Halquist J, et al. Explanations of socioeconomic differences in excess risk of type 2 diabetes in Swedish men and women. *Diabetes Care* 2004;27:716-21.
67. Walker J, Livingstone S, Colhoun H, Lindsay R, McKnight J, Morris A, et al.; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Effect of socioeconomic status on mortality among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1127-32.
68. Perreault L, Ma Y, Dagogo S, Horton E, Marrero D, Crandall J, et al.; Diabetes Prevention Program. Sex differences in diabetes risk and the effect of intensive lifestyle modification in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2008;31:1416-21.
69. Onat A, Hergenç G, Keles Y, Dog Y, Tqrkmene S, Sansoy V. Sex difference in development of diabetes and cardiovascular disease on the way from obesity and metabolic syndrome. *Metabolism* 2005;54:800-8.
70. Riesgo A, Herrero P, Llorens P, Jacob J, Martín-Sánchez F, Bragulat E, et al.; en nombre del grupo EAFHE. Influencia del sexo del paciente en la forma de presentación y en el manejo de la insuficiencia cardíaca aguda en los servicios de urgencias españoles. *Med Clin (Barc)* 2010;134:671-7.
71. Ali S, Stone A, Peters J, Davies M, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2006;23:1165-73.
72. Gonzalez J, Safren S, Cagliero E, Wexler DJ, Delahanty L, Wittenberg E, et al. Depression, selfcare, and medication adherence in type 2 diabetes: relationships across the full range of symptom severity. *Diabetes Care* 2007;30:2222-7.
73. Golden S, Lazo M, Carnethon M, Bertoni A, Schreiner P, Roux A, et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA* 2008;299:2751-9.