

Perfil de la mujer con diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular

María Ángeles Martínez de Salinas Santamaría
Servicio de Endocrinología. Hospital San Pedro. Logroño

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbilidad en pacientes con diabetes mellitus (DM), pero son menos conocidas las diferencias de género cuando coexisten estas dos patologías. Este artículo se propone destacar las peculiaridades en la biología, fisiopatología, tratamiento y pronóstico de la enfermedad coronaria (EC) en la mujer con DM. Aunque existe menos evidencia científica, también se mencionarán algunas diferencias de género en otras presentaciones de la ECV: insuficiencia cardíaca (IC), accidente cerebrovascular (ACV) y enfermedad vascular periférica¹.

En la población general, el riesgo de eventos cardiovasculares es un 20 % menor en la mujer, y estos aparecen de forma más tardía (unos 5-10 años después que en el hombre), con un rápido aumento de la prevalencia tras la menopausia. La DM elimina la ventaja femenina clásica en el riesgo cardiovascular (RCV); por ello, la mujer con DM tiene un 44 % más de riesgo de desarrollar EC² y un 27 % más de ACV³ respecto a los hombres con DM.

ENFERMEDAD CORONARIA

Además de los clásicos **factores de RCV**, se han descrito otros factores menos conocidos que aumentan el riesgo de EC en la población femenina (tabla 1)⁴.

Se han postulado varios **mecanismos para explicar el mayor RCV** en las mujeres con DM:

- La DM en las mujeres afecta a la respuesta endotelial de manera más importante que en los hombres, modificando los efectos hemodinámicos beneficiosos de los estrógenos por interacciones complejas entre la insulina y la señalización de estrógenos. La hiperglucemia inhibe los efectos antiproliferativos del estrógeno en las células del músculo liso vascular y conduce a una aterogénesis o trombogénesis aumentada⁵.
- Las mujeres con DM2 presentan una mayor prevalencia de factores de RCV asociados con resistencia

Tabla 1. Factores de riesgo para la enfermedad coronaria en la mujer

Factores de riesgo cardiovascular tradicionales	Factores de riesgo cardiovascular no tradicionales
<ul style="list-style-type: none">• Edad avanzada• Obesidad• Tabaquismo• Hipertensión arterial• Dislipidemia aterogénica• Enfermedad vascular periférica• Enfermedad cerebrovascular• Sedentarismo• Historia familiar de enfermedad coronaria prematura	<ul style="list-style-type: none">• Antecedentes de diabetes gestacional• Resistencia a la insulina/síndrome del ovario poliquístico• Hipertensión inducida por el embarazo• Preeclampsia• Eclampsia• Menopausia• Estrés mental• Enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, etc.

a la insulina (obesidad, tensión arterial elevada, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad bajo, triglicéridos altos, etc.)⁶.

- El exceso de RCV en las mujeres aparece incluso en etapas más precoces al diagnóstico de la DM. De esta forma, existe un perfil de RCV crónicamente elevado en el estado de prediabetes, debido a que las mujeres precisan mayores niveles de adiposidad para el desarrollo de DM que los hombres⁷.
- El impacto de los factores de RCV es mucho más adverso en las mujeres con DM⁸.
- Tienen un peor control de los factores de RCV tradicionales⁹ y de la DM.

Se sabe que en la mujer existen diferencias anatómicas de las arterias coronarias epicárdicas (menor diámetro y mayor rigidez), pero también existen diferencias en la **fisiopatología** de la EC. Mientras que en los varones predomina un patrón de aterosclerosis obstructivo, en la mujer predomina la disfunción endotelial microvascular, con mayor vasorreac-

tividad (espasmo coronario) y mayor frecuencia de erosión de la placa de ateroma^{10,11}.

Respecto a la **presentación clínica**, las mujeres con DM habitualmente acuden de una forma más tardía a los servicios de Urgencias ante la aparición de síntomas coronarios. Las razones de este retraso en la búsqueda de asistencia pueden hallarse en que las mujeres presentan con mayor frecuencia síntomas atípicos o inexistentes y que tienen una autopercepción de bajo riesgo de ECV, así como por la influencia de factores socioculturales y psicoemocionales.

El **diagnóstico** de la EC en la mujer es más complejo, ya que las pruebas diagnósticas son menos precisas y presentan mayor número de falsos negativos en la ergometría y la coronariografía^{10,11}. El diagnóstico y tratamiento de la ECV se orienta según patrones investigados fundamentalmente en hombres, debido a que las mujeres están menos representadas en los ensayos clínicos¹. Esto conlleva un infradiagnóstico e infratratamiento por los distintos patrones fisiopatológicos de la EC en la mujer.

La intensidad de **tratamiento** y el esfuerzo terapéutico suele ser menor en las mujeres con DM, sobre todo teniendo en cuenta su mayor riesgo. En este grupo se realiza un manejo menos intensivo de los factores de RCV¹², se prescribe con menos frecuencia tratamiento con estatinas y hay un menor uso de ácido acetilsalicílico, de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y de β -bloqueantes con respecto a los hombres. No pueden descartarse tampoco diferencias en la efectividad o una menor adherencia a las terapias farmacológicas que aumenten el RCV de la mujer con DM.

Las mujeres con DM tienen peor **pronóstico** tras un evento coronario. Después de la intervención coronaria percutánea, pueden presentar más complicaciones hemorrágicas¹³ y cardiovasculares a corto y largo plazo¹⁴. Además, tienen un riesgo relativo de EC fatal un 50 % mayor respecto a los hombres con DM¹⁵, justificado por un perfil de RCV más adverso en las mujeres con DM, junto con las posibles disparidades en el tratamiento.

Las tasas de mortalidad por ECV han disminuido en los últimos años tanto en hombres como en mujeres; sin embargo, en pacientes con DM, el descenso solo se ha observado en los hombres.

Como aconsejan las nuevas guías de la American Diabetes Association¹⁶, la selección de ciertas terapias antidiabéticas (empagliflozina y liraglutida), que han demostrado beneficios cardiovasculares y reducción de la mortalidad, ayudará a mejorar este pronóstico en la población con DM. Pero se necesitan nuevas investigaciones en el futuro que planteen la

formulación de un algoritmo específico de género para el manejo de la cardiopatía isquémica en la mujer con DM, con una gestión más agresiva de los factores de RCV para alinearla con el riesgo que presentan.

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Las diferencias de género en pacientes con DM en cuanto a riesgo de IC han sido inconsistentes. El estudio de Framingham encontró un aumento del riesgo de IC de dos veces en varones y cinco veces en mujeres en comparación con la población sin DM¹⁷. Otras publicaciones solo han observado un exceso de riesgo en la mujer en edad perimenopáusica¹⁸, mientras que otros estudios no confirman estas diferencias de género¹⁹.

Las mujeres con DM e IC muestran mayor prevalencia de componentes de síndrome metabólico (sobre todo de hipertensión y obesidad) que los varones. Además, estos elementos son factores de riesgo importantes e independientes para la IC. Las mujeres con DM son más propensas a desarrollar hipertrofia ventricular con IC diastólica y fracción de eyección conservada, y en general es menos probable que reciban β -bloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. No existen diferencias de género en la mortalidad por IC, salvo en los menores de 50 años, entre quienes los varones presentan mayor mortalidad²⁰.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

La DM aumenta el riesgo de ACV de cualquier tipo, tanto isquémico como hemorrágico. Los estudios individuales sobre las diferencias de género en el riesgo de ACV asociado con DM han sido contradictorios, con estudios que han mostrado un riesgo mayor, otros similar y otros menor en comparación con hombres con DM. En un metanálisis reciente de 64 cohortes, las mujeres con DM tienen un 27 % más de riesgo de ACV que los hombres con DM³. Además, un estudio en población con DM informó de un riesgo de infarto lacunar cuatro veces mayor entre las mujeres en comparación con un riesgo dos veces mayor en hombres²¹. El riesgo de ACV se relaciona con el control glucémico en las mujeres, pero no en los varones (por cada incremento del 1 % en la hemoglobina glucosilada, el riesgo de ACV aumenta un 6 %)²².

ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

La DM es un factor de riesgo más importante para el desarrollo de enfermedad arterial periférica en mujeres en

comparación con varones. Por otra parte, las mujeres con enfermedad arterial periférica y DM responden peor al ejercicio en comparación con las mujeres sin DM y hombres con y sin DM²³ y tienen un peor pronóstico, con mayor mortalidad tras la revascularización quirúrgica y tras la amputación²⁴, respecto a los hombres.

CONCLUSIONES

- La ECV, y en concreto la EC, es la principal causa de muerte en las mujeres con DM.

- Existen diferencias de género en la biología, fisiopatología, tratamiento y pronóstico de la EC en la mujer con DM.
- La ECV sigue siendo infradiagnosticada e infratratada entre las mujeres con DM, a pesar de mostrar un impacto más adverso de la DM sobre el perfil cardiovascular y mayor riesgo relativo de EC fatal y no fatal.
- Se necesita realizar en un futuro estudios específicos para disminuir las desigualdades en resultados de salud cardiovascular objetivadas en la mujer con DM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Regensteiner JG, Golden S, Huebschmann AG, Barrett-Connor E, Chang AY, Chyun D, et al.; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Hypertension. Sex differences in the cardiovascular consequences of diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:2424-47.
2. Peters SA, 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.
3. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;383:1973-80.
4. Isadinso I, Shaw LJ. Diagnosis and risk stratification of women with stable ischemic heart disease. *J Nucl Cardiol* 2016;23:986-90.
5. 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.
6. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 2004;27:2898-904.
7. Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, Whincup PH, 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* 2012;55:80-7.
8. Mak K, Ma S, Heng D, Tan C, Tai E, Topol E. Impact of sex, metabolic syndrome, and diabetes mellitus on cardiovascular events. *Am J Cardiol* 2007;100:227-33.
9. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Mantzoros CS, Krone W. Sex disparities in the treatment and control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1389-91.
10. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, Light-McGroary KA, Shah RU, Gulati M, et al.; ACC CVD in women committee. emergence of nonobstructive coronary artery disease: a woman's problem and need for change in definition on angiography. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1918-33.
11. Samad F, Agarwal A, Samad Z. Stable ischemic heart disease in women: current perspectives. *Int J Womens Health* 2017;27:701-9.
12. Kramer HU, Raum E, Ruter G, Schottker B, Rothenbacher D, Rosemann T, et al. Gender disparities in diabetes and coronary heart disease medication among patients with type 2 diabetes: results from the DIANA study. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:88.
13. Zhang H, Hu X, Wu Q, Shi B. Impact of diabetes on bleeding events in ST-elevation myocardial infarction patients after urgent percutaneous coronary intervention: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4470.
14. Lee C, Joseph L, Colosimo A, Dasgupta K. Mortality in diabetes compared with previous cardiovascular disease: a gender-specific meta-analysis. *Diabetes Metab* 2012;38:420-7.
15. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: metaanalysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73-8.
16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S76-96.
17. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29-34.
18. Seghieri C, Francesconi P, Cipriani S, Rapanà M, Anichini R, Franconi F, et al. Gender effect on the relation between

diabetes and hospitalization for heart failure. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:51-5.

19. Ballotari P, Venturelli F, Greci M, Giorgi Rossi P, Manicardi VS. Sex differences in the effect of type 2 diabetes on major cardiovascular diseases: results from a population-based study in Italy. *Int J Endocrinol* 2017;2017: 6039356.
20. Mohammed S, El-Menyar A, Rafie IM, AlBinAli HA, Singh R, AlSuwaidi J. Gender discrepancy in diabetic patients hospitalized with heart failure: does age matter? *Crit Pathw Cardiol* 2016;15:126-30.
21. Cui R, Iso H, Yamagishi K, Saito I, Kokubo Y, Tsugane S. Diabetes mellitus and risk of stroke and its subtypes among Japanese: the Japan Public Health Center Study. *Stroke* 2011;42:2611-4.
22. Zhao W, Katzmarzyk P, Horswell R, Wang Y, Johnson J, Hu G. Sex differences in the risk of stroke and HbA1c among diabetic patients. *Diabetologia* 2014;57:918-26.
23. Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS, Blevins SM. Diabetic women are poor responders to exercise rehabilitation in the treatment of claudication. *J Vasc Surg* 2014;59:1036-43.
24. Peek ME. Gender differences in diabetes-related lower extremity amputations. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:1951-5.