

Diabetes desde la perspectiva de género

María Teresa Puig Solé¹, María Carmen Ciria Mallada²

¹ Diplomada en Enfermería. Centro de Atención Primaria de Ponts (Lérida). ² Médica de familia y comunitaria (jubilada desde diciembre; trabajo anterior en el Centro de Atención Primaria de Ponts [Lérida])

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, diferencias de sexo, complicaciones macrovasculares, enfermedad renal diabética, fisiología.

RESUMEN

Las mujeres tienen una mayor dificultad para el control de la diabetes mellitus (DM). La incidencia de DM en mayores de 75 años es similar en ambos sexos, mientras que la incidencia en prediabetes resulta mayor en mujeres. La prevalencia es más alta en mujeres con DM cuando se dan cuatro o más enfermedades crónicas concomitantes. En comparación con los hombres, los factores de riesgo metabólicos en las mujeres han de deteriorarse durante más tiempo para que se acabe desarrollando DM. Las mujeres con DM tienen más riesgo de cardiopatía coronaria y mortalidad por todas las causas que los hombres. La adiposidad central está relacionada con la progresión a DM, con el riesgo de enfermedad cardiovascular y con la enfermedad renal diabética. La prevalencia de la enfermedad renal diabética en fase terminal es predominante en el género femenino. Entre los jóvenes, la DM tipo 2 tiene un fenotipo mucho más agresivo cardiovascularmente en las mujeres: los estudios experimentales contribuyen a entender las diferencias fisiopatológicas entre sexos.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica de extensión mundial que se encuentra en crecimiento continuo y exponencial en aquellos países con unos niveles socioeconómicos medios y bajos.

Afecta tanto a hombres como a mujeres, pero no por igual: son estas quienes lidian con una mayor dificultad para su control, como veremos a lo largo del presente trabajo. Todo el amplio abanico relacionado con las alteraciones glucémicas (la glucemia basal alterada [GBA], la intolerancia a la glucosa [ITG] o la DM) y sus complicaciones se expresan a través de diferencias biológicas basadas en el sexo, lo que se traduce en un control, tratamiento y repercusiones realmente gravosas para las propias mujeres.

Este artículo de revisión sobre DM y diferencias de género tiene como marco referencial el monográfico publicado en *Diabetes Práctica* en 2017 titulado «Mujer y diabetes»¹.

Se ha procedido a una búsqueda en PubMed con las siguientes palabras clave: diabetes tipo 2, diferencias de género,

complicaciones macrovasculares, enfermedad renal diabética y fisiología. Asimismo, se incorporan artículos relacionados con las referencias de los resultados obtenidos. Las publicaciones incluidas han sido originales, metanálisis y revisiones, fundamentalmente. La búsqueda se ha acotado a los últimos cinco años, aunque se incorpora algún artículo con fecha anterior por ser considerado de especial relevancia. Si bien el tema aquí tratado es muy extenso en los subtipos de DM, se ha optado por limitar la búsqueda a la DM tipo 2 (DM2). De un total de 99 artículos, 28 han sido los seleccionados para un análisis más pormenorizado, y son los que a continuación comentaremos, agrupados en apartados por temática.

EPIDEMIOLOGÍA Y SEXO BIOLÓGICO

¿Qué nos revelan los datos epidemiológicos acerca de la prevalencia de la DM según el sexo biológico de quienes presentan DM? La Federación Internacional de Diabetes, en 2019, objetivó que la prevalencia en hombres era del 9,3 % y su afectación en mujeres del 9,0 %. Además, la DM aumenta con la edad: la prevalencia en el grupo de las personas de 65 a 99 años fue del 19,3 %².

En nuestro país, el estudio Di@bet.es, publicado en 2011 por Soriguer et al.³, nos dio a conocer la prevalencia de la DM (conocida y desconocida) y de las alteraciones de la regulación de la glucosa. Un 30 % presenta alguna alteración de los hidratos de carbono. La prevalencia de la DM en nuestro país se sitúa en el 13,8 % de personas, de las cuales un 6 % tenía DM desconocida. Esta prevalencia aumenta con la edad, y es mayor en hombres de forma significativa.

De la cohorte poblacional del estudio Di@bet.es se realizó un seguimiento con el objetivo de determinar la incidencia de DM2, medida más idónea que la prevalencia a la hora de analizar la tendencia de la enfermedad a lo largo del tiempo. Así, la incidencia de DM ajustada por edad y sexo fue de 11,6 casos/1000 personas-año, aumenta con la edad y, de igual modo que en la prevalencia, es mayor en los hombres. En la incidencia de personas con DM mayores de 75 años, la diferencia entre sexos desaparece. En cambio, en situaciones de disglucemia (GBA o ITG), la incidencia pasa a ser mayor en mujeres⁴.

Mata et al.⁵ realizaron un estudio de prevalencia y co-prevalencia de enfermedades crónicas comórbidas en pacientes con DM2 en Cataluña: para cuatro o más de ellas, las mujeres mostraron significativamente un mayor número de comorbilidades (33 %) que los hombres (29 %). En el grupo ≥ 75 años las mujeres mostraron una mayor frecuencia de infección del tracto urinario, obesidad, insuficiencia renal crónica, hipertensión y neuropatía, mientras que en los hombres se constataba mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular (ECV).

De las 10 principales causas de muerte en 2019 en el mundo, la cardiopatía isquémica fue la primera, seguida del accidente vascular cerebral (AVC) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En esta lista, la DM pasó a ocupar la novena posición⁶.

En el estudio realizado en Asturias sobre mortalidad en esta población según la presencia o no de DM, se reveló que la tasa de mortalidad para las personas con DM2 en ambos sexos fue más alta que para las personas sin DM2; además, las mujeres con DM2 presentan un riesgo de morir por causas cardiovasculares hasta tres veces más elevado que aquellas que no tienen DM2⁷.

El estudio de Ares Blanco et al.⁸ analiza el índice de la Clínica Universidad de Navarra-Estimador de Adiposidad Corporal (CUN-BAE) para evaluar el riesgo de mortalidad por cualquier causa. El índice CUN-BAE se basa en el índice de masa corporal (IMC), el sexo y la edad; se ha utilizado en estudios que relacionan grasa corporal con ECV, DM y

cáncer. Los resultados indican que es una buena herramienta, especialmente en el sexo femenino, para detectar quién tendrá mayor riesgo de mortalidad, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

Wang et al.⁹ llevaron a cabo un metaanálisis sobre DM, riesgo de ECV, cáncer y mortalidad y concluyeron que las mujeres con DM2 tienen un 58 y un 13 % más de riesgo de cardiopatía coronaria y mortalidad por todas las causas, respectivamente, que los hombres.

DIFERENCIAS DE GÉNERO EN DIFERENTES PROCESOS RELACIONADOS CON LA DIABETES

La prediabetes

El término «prediabetes» engloba la elevación glucémica que no cumple los criterios convenidos para el diagnóstico de DM. Este concepto incluye tres alteraciones posibles: GBA, ITG y hemoglobina glucosilada entre el 5,7 y el 6,4 %.

El 70 % de las prediabetes progresan a DM en un plazo aproximado de 10 años¹⁰. Algunos autores señalan que en los subtipos de prediabetes (GBA e ITG) los factores que más influyen en la progresión hacia DM son el IMC (sobrepeso, obesidad), la edad avanzada y la etnia (asiática o hispana), sin encontrarse diferencias significativas relacionadas con la progresión debida al sexo¹⁰.

En cambio, en el metaanálisis de Barry et al.¹¹, donde la prevalencia general de prediabetes (disglucemia) fue del 27 al 49 % según se aplicaran criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o de la American Diabetes Association (ADA), respectivamente, sí se detectaron diferencias porcentuales por sexo en el tiempo de desarrollo y evolución de la prediabetes hacia la DM, de manera que fue más largo en las mujeres en comparación con los hombres, y los FRCV se controlaron peor en ellas¹¹.

Los resultados del Bogalusa Heart Study¹² demostraron que, en la transición de normoglucemia a la DM2, las mujeres experimentaron un mayor cambio en el IMC, el colesterol total, el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y la glucosa plasmática en ayunas respecto a los hombres, y estos cambios persistieron hasta el diagnóstico final de DM¹².

En relación con los factores de riesgo de personas con prediabetes en el desarrollo de ECV, conviene apuntar que aque-

Las personas con GBA no muestran diferencias respecto al sexo, mientras que, si se diagnostica prediabetes basándose en el test de tolerancia oral a la glucosa, ser mujer repercute en un mayor riesgo de desarrollar ECV. Se especula que las mujeres tienen que alcanzar un mayor deterioro metabólico para desarrollar DM2 en comparación con los hombres. Los hombres padecen prediabetes durante 8,5 años y las mujeres durante 10,3 años antes de acabar desarrollando DM2 definitivamente¹³.

El control de los factores de riesgo cardiovascular

En general, la diferencia en el control de los FRCV es peor en mujeres respecto a los hombres, excepto en el tabaquismo.

En el estudio realizado en Navarra¹⁴ en pacientes con DM2 se analizan las diferencias de sexo en el logro de los objetivos de control: las mujeres tenían menos probabilidades de alcanzarlos que los hombres, especialmente en valores de c-LDL y el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad. La proporción de pacientes que logró el triple objetivo propuesto (hemoglobina glucosilada <7 %, presión arterial [PA] <140/90 mmHg y c-LDL <100 mg/dl) fue del 16 % en hombres y del 11 % en mujeres.

En el año 2017 se realizó una revisión de la cohorte del Estudio Asturias⁷, y en el resultado del control de los FRCV se aprecian diferencias significativas en PA, IMC y c-LDL,

con cifras más altas de sus valores en mujeres, salvo en el colesterol total.

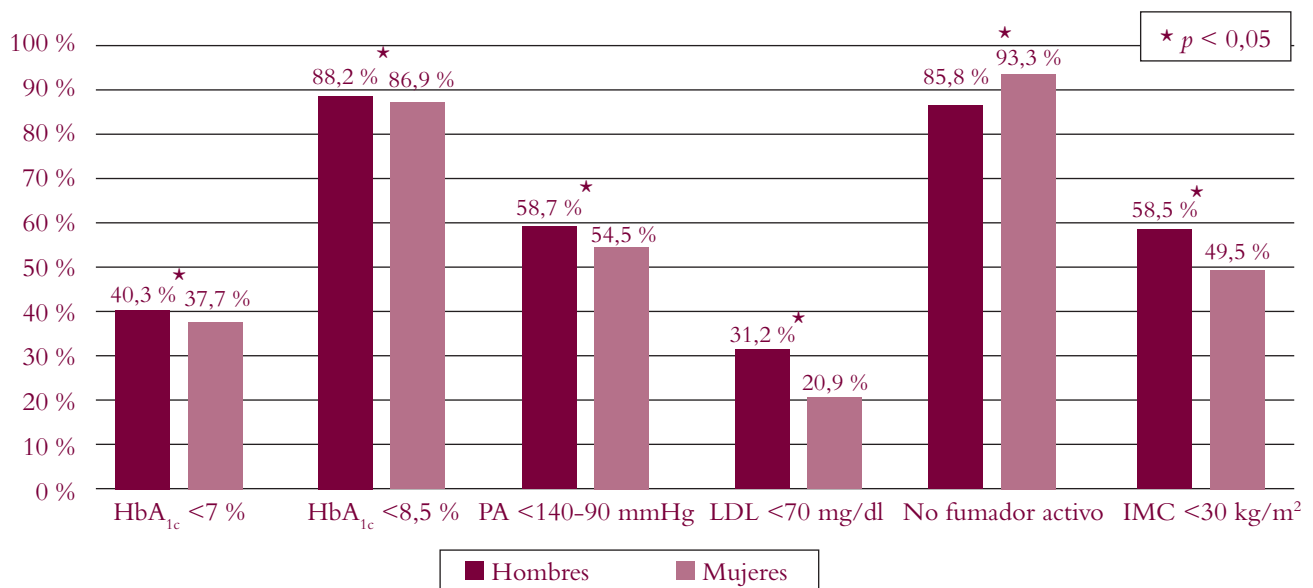
El análisis del control glucémico y de los FRCV en pacientes con DM en el estudio ESCRYTO (diabetEs Sin enfermedad Cardiovascular Y grado de conTrOl) sigue aportando datos con diferencias por sexo. La PA y el filtrado glomerular fueron más elevados en hombres. Sin embargo, las cifras de colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad y c-LDL fueron mayores en mujeres, que además presentaron un perímetro abdominal más alto¹⁵.

El estudio ECOstes Directos del Infarto cerebral Cardio-Embólico (CODICE) nos aporta datos sobre las diferencias en el control glucémico y los FRCV en pacientes con DM2 y ECV. El análisis de la hemoglobina glucosilada es complejo por la situación de variabilidad a la hora de individualizar el grado de control glucémico en función de las características personales de cada paciente incluido. El control de los FRCV fue significativamente bajo para ambos sexos, aunque peor para las mujeres en lo que respecta a los lípidos y la obesidad, a excepción de su adherencia al tabaquismo (figura 1)¹⁶.

Control de las complicaciones macrovasculares

En general, los hombres con DM parecen tener un riesgo mayor en complicaciones microvasculares, mientras que las complicaciones macrovasculares tienden a ser mayores en

Figura 1. Control de factores de riesgo cardiovascular en personas con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular (extraída de Gómez García et al.¹⁶)



HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial.

las mujeres. En cambio, en ausencia de DM, las mujeres tienen un riesgo mucho menor de enfermedad micro y macrovascular en comparación con los hombres.

La ECV, y en concreto la cardiopatía isquémica, sigue siendo la primera causa de morbilidad y mortalidad en el mundo⁶; la DM constituye un factor de riesgo independiente de ECV. Dugani et al.¹⁷ realizaron un estudio en Estados Unidos con el objetivo de examinar los perfiles de riesgo de referencia para la cardiopatía coronaria incidente en mujeres según la edad de inicio. Estudiaron los FRCV en cuatro grupos de edad. El factor «DM» fue el que tuvo un *hazard ratio* más alto para el inicio de enfermedad coronaria a cualquier edad: de 10,7 en las mujeres menores de 55 años y de 3,5 en las mayores de 75 años. La resistencia a la insulina destacó como biomarcador para la aparición de cardiopatía coronaria en mujeres menores de 55 años, con *hazard ratio* de 6,4. Otros FRCV que siguieron a la DM como factores importantes para la aparición prematura de cardiopatía coronaria en mujeres fueron: la hipertensión, la obesidad y el tabaquismo.

Ante la pregunta de si la DM confiere el mismo exceso de riesgo de insuficiencia cardíaca tanto en hombres como mujeres, Ohkuma et al.¹⁸ destacaron en un metanálisis que los riesgos relativos combinados correspondientes para insuficiencia cardíaca asociada con la DM2 fueron de 1,95 en las mujeres y de 1,7 en los hombres; esta diferencia fue significativa entre ambos sexos. Este grupo de investigadores insta a realizar estudios que indaguen sobre los mecanismos subyacentes al riesgo excesivo de la insuficiencia cardíaca conferido por la DM en las mujeres.

No parece haber referencias bibliográficas contundentes sobre diferencias de género en DM y AVC, aunque en un estudio chino¹⁹ se ha analizado qué factores del estilo de vida y otros condicionantes de salud son determinantes para incrementar el riesgo de ictus en la población general, y en las mujeres en particular. Se concluye que fumar, el sobrepeso/obesidad y la inactividad física se asociaron con un mayor riesgo de AVC total y AVC isquémico en mujeres con DM. Únicamente la inactividad física presentó significación estadística, con una *odds ratio* para AVC total de 1,5 y una *odds ratio* para AVC isquémico de 1,6¹⁹.

Otra de las complicaciones macrovasculares de la DM es la enfermedad arterial periférica. En este sentido, Chase-Vilchez et al.²⁰ llevaron a cabo un metanálisis sobre diferencias de sexo en la relación de DM y enfermedad arterial periférica, sin encontrar evidencia de que la DM confiera un exceso de riesgo en las mujeres en comparación con los hombres en lo que respecta a la arteriopatía periférica.

Aspectos biológicos femeninos en las complicaciones macrovasculares

Hombres y mujeres son biológicamente diferentes. El exceso de riesgo de enfermedad vascular asociada a la DM en mujeres en comparación con los hombres parece deberse a diferencias tanto fisiológicas como hormonales y genéticas.

En una revisión pormenorizada, De Ritter et al.²¹ desgranaron los mecanismos biológicos que pueden explicar estas diferencias, centrándose en los aspectos de adiposidad y de hormonas sexuales.

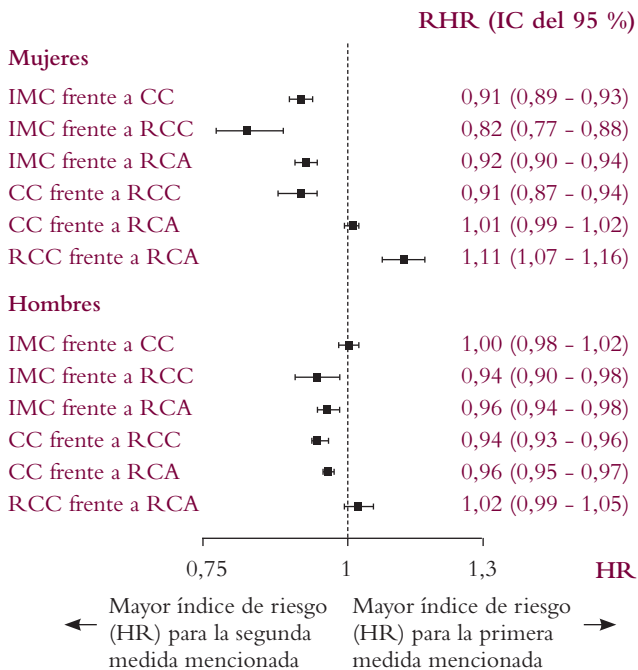
En estudios anteriores existe una amplia evidencia en la que el exceso de tejido adiposo está relacionado con el desarrollo de la DM2 y la enfermedad vascular. En estos últimos años, recientes investigaciones confirman la relación de adiposidad general y central con la progresión de prediabetes a DM2, el riesgo de ECV y enfermedad renal diabética (ERD).

En el Reino Unido, Peters et al.²², tras el seguimiento durante siete años de una cohorte de población general, concluyen que las medidas de adiposidad central (circunferencia de cadera e índice de cintura-cadera), y no la adiposidad general (IMC), se asocian claramente a un mayor riesgo de incidencia de infarto de miocardio en mujeres respecto a los hombres, y que el índice de cintura-cadera es el más significativo (figura 2)²². Los hallazgos fueron consistentes en todos los grupos de edad y según la posición socioeconómica; la buena noticia es que estos factores de riesgo son modificables.

El tejido adiposo visceral es más activo metabólicamente, relacionado estrechamente con la resistencia a la insulina, y está asociado a un mayor riesgo cardiometabólico.

La obesidad y la disfunción metabólica asociada suprimen el efecto protector de las hormonas sexuales y predisponen a las mujeres premenopáusicas a sufrir ECV. La leptina es segregada por los adipocitos sobrecargados de lípidos y estimula la activación del sistema renina-angiotensina, segregando más cantidad de aldosterona. Esta, a su vez, produce una sobreactivación del eje receptor de aldosterona-mineralocorticoide (MR), y aquí la progesterona entra en acción en un papel novedoso. La activación del receptor de la progesterona (PrR) endotelialmente impulsa la expresión del MR endotelial, que a su vez provoca disfunción endotelial. Este mecanismo se circunscribe únicamente a las células endoteliales vasculares. La disfunción endotelial provoca un deterioro del endotelio vascular, que es un factor crucial en la patogénesis de las enfermedades asociadas a la obesidad en mujeres, predisponiendo a la hipertensión y a eventos cardiovasculares²³.

Figura 2. Cociente de riesgo (RHR) sobre la incidencia de infarto de miocardio, desglosado en la población de mujeres y hombres y comparando entre medidas antropométricas (extraída de Peters et al.²³)



CC: circunferencia de la cintura; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; RCA: relación cintura-altura; RCC: relación cintura-cadera; RHR: relación de la razón de *hazard ratio* o cociente de riesgo.

Estos resultados se han obtenido en un laboratorio experimental con ratones y cultivos celulares *in vitro*. Y nos aporta información crucial:

- Que la expresión de MR endotelial está endógenamente más elevada en las hembras en comparación con los machos, lo que se ve agravado por la obesidad en las ratas.
- Que la expresión de PrR endotelial aumenta la expresión de MR endotelial.
- Que la expresión intacta de MR y PrR es necesaria para la disfunción endotelial inducida por leptina en ratones hembra²³.

Este estudio tiene unas implicaciones futuras a través de una potencial diana terapéutica, como serían los antagonistas del MR, de forma que pueden ser un objetivo terapéutico clave para controlar la hipertensión en mujeres obesas²³.

Control de las complicaciones microvasculares

De todas las complicaciones microvasculares de la DM nos centraremos en la ERD, por las aportaciones en estos

últimos años en su fisiopatología, además de por la importancia que su carga asistencial y económica suponen. La DM sigue siendo la principal causa de enfermedad renal, en su fase terminal, en todo el mundo.

La revista *Diabetes Práctica* publicó un excelente monográfico sobre la ERD²⁴, y en el presente artículo ampliaremos algunos aspectos en cuanto a las diferencias biológicas sexuales de esta patología.

Shen et al.²⁵ llevaron a cabo un metanálisis para valorar la diferencia entre hombres y mujeres en la incidencia de enfermedad renal crónica y el riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal (ERT) entre los pacientes con DM: los datos no demostraron diferencias significativas en el riesgo de enfermedad renal crónica relacionada con la DM entre sexos, a excepción de la ERT, fase donde el exceso de riesgo fue más elevado en las mujeres con DM que en hombres con DM.

Para poder dar una explicación fisiopatológica a este hallazgo, podemos leer el estudio realizado en el Reino Unido²⁶ que relaciona la ERT con la adiposidad en las mujeres. Intentan responder a la hipótesis de que la rigidez vascular, relacionada con la grasa visceral, es específica de género y está asociada con pérdida de la función renal. Para reafirmar su conjetura, escogieron la circunferencia de cintura como índice de adiposidad. Los resultados apuntaron hacia una asociación positiva entre rigidez vascular y circunferencia de cintura, que fue significativa y más fuerte en las mujeres en comparación con los hombres. Sin embargo, se dio una relación inversa entre filtrado glomerular y rigidez arterial en mujeres²⁶.

En la revisión sistemática realizada por Maric-Bilkan²⁷ sobre la progresión de la ERD en función del sexo, se precisa que los resultados son limitados e inconsistentes. Esta falta de relación significativa se achaca a sesgos en la metodología y a la falta de información sobre el estado hormonal en las mujeres evaluadas. Se incide, sin embargo, en que cada vez existen más estudios que relacionan las hormonas sexuales con la regulación de la función renal, recalcando el papel de los estrógenos como nefroprotectores.

Aspectos biológicos femeninos en las complicaciones microvasculares

Bjornstad y Cherney²⁸ revisaron el comportamiento de la DM en las poblaciones afectadas por enfermedad renal crónica y señalaron que en los jóvenes con DM, en comparación con los adultos que la inician más tardíamente, el

fenotipo de la DM es más agresivo, con una mayor resistencia a la insulina, una disminución más rápida de las células β y una mayor prevalencia de ERD; las adolescentes presentaron una mayor afectación en la ERD, traducida en una tasa de filtrado glomerular mayor, en comparación con los chicos de su mismo rango etario.

En los jóvenes con DM la base fisiológica de afectación renal es precisamente la hiperfiltración que se produce antes del diagnóstico de enfermedad renal. Este mecanismo está presente tanto en pacientes jóvenes con DM2 como en aquellos con DM tipo 1. En la misma revisión recogen resultados del estudio TODAY, en el que las cifras más altas de filtración glomerular se dieron entre las adolescentes, que presentaron un riesgo significativo tres veces mayor de desarrollar hiperfiltración durante los siguientes cinco años con respecto a los chicos²⁸.

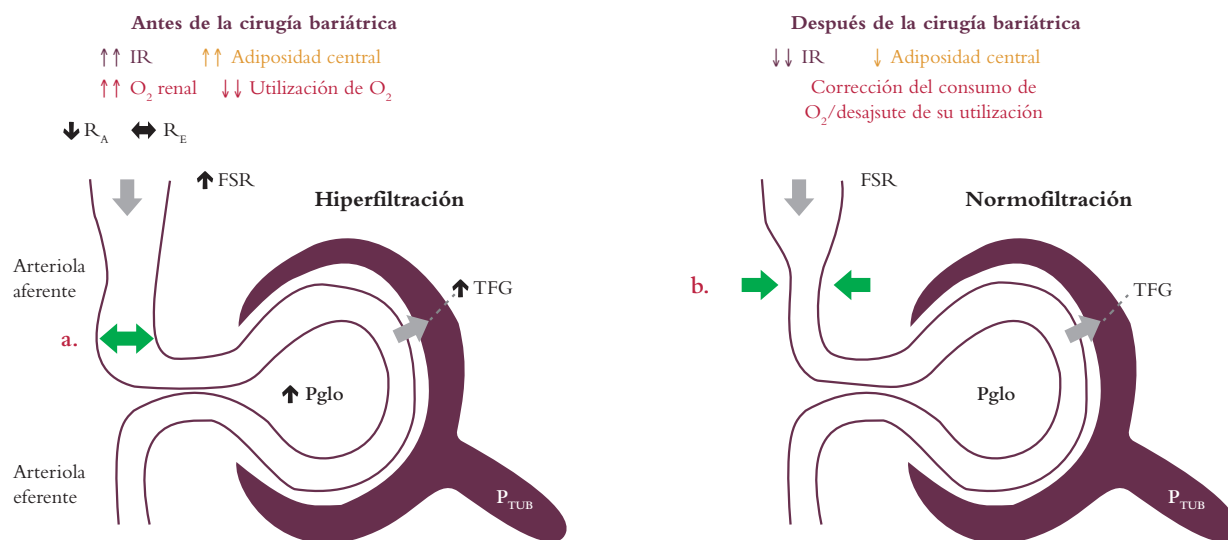
A pesar de la gravedad y el aumento creciente de la prevalencia de ERD, no tenemos tratamientos lo suficientemente eficaces como para frenarla. La cirugía bariátrica y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, en relación con una disminución del peso y una mejoría consecuente de los marcadores de riesgo de resistencia a insulina, disminuyen la hiperfiltración renal ofreciendo así efectos protectores renales y cardiovasculares. La cirugía bariátrica

actuaría también sobre la hiperfiltración, disminuyendo la vasodilatación arteriolar aferente y normalizando su tono (figura 3)²⁸.

Shepard²⁹ sistematiza una revisión de las diferencias sexuales en varios campos relacionados con la DM, que incluye estudios experimentales con ratones *knockout*. En ellos, los ratones hembra tienen basalmente una mayor expresión del cotransportador de sodio-glucosa tipo 1 y 2 que los machos, de manera que en las hembras estos canales están más activados que otros para la reabsorción de sodio (Na^+) en el túbulo proximal; este mecanismo contribuye a perpetuar situaciones de hiperfiltración glomerular en las hembras. Todavía no se han corroborado estos hallazgos tan específicos en nuestra especie, pero por signos indirectos de los efectos secundarios de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en mujeres se deduce que este proceso de hiperfiltración también afecta de la misma manera al sexo femenino.

En relación con las hormonas sexuales, Shepard²⁹ define el papel de los estrógenos y sus distintos receptores (ER): $\text{ER}\alpha$, $\text{ER}\beta$ y el receptor acoplado a proteína G unido a membrana (GPER), que es activado por estrógenos y sus análogos. La señalización de $\text{ER}\alpha$ tiene un efecto directo en el riñón, regulando la expresión génica y confiriendo

Figura 3. Mecanismo propuesto del efecto de la cirugía bariátrica sobre la hiperfiltración (tomada y traducida de Bjornstad y Cherney²⁸)



La diabetes mellitus tipo 2 de inicio en la juventud se caracteriza por un desarrollo más precoz de IR, obesidad central e hiperfiltración, debido a la vasodilatación arteriolar aferente (a) con aumento del FSR y presión glomerular. La hipótesis consiste en que la mejora en la IR y la adiposidad central, con la consiguiente remisión de la diabetes mellitus tipo 2, normalizarían el tono arteriolar aferente (b) y atenuarían la hiperfiltración, con la consiguiente normalización del desajuste de consumo/utilización de O_2 y mejorando así la hipoxia e isquemia asociadas.

FSR: flujo sanguíneo renal; IR: insuficiencia renal; O_2 : oxígeno tisular; Pglo: presión del glomérulo; P_{TUB} : presión tubular; R_A : resistencia arteriolar aferente; R_E : resistencia arteriolar eferente; TFG: tasa de filtrado glomerular.

nefroprotección. En ratones hembra, los GPER están relacionados con la capacidad de respuesta a la insulina y con la vascularización a través de la regulación de la PA y la tasa de filtración glomerular. También el estrógeno se ha relacionado con el receptor de angiotensina I y el aumento de la resistencia en arteriolas eferentes, que contribuyen a la hiperfiltración.

Las mujeres con niveles más altos de testosterona tienen un mayor riesgo de desarrollar DM2, mientras que los hombres con niveles más altos presentan un menor riesgo. El mecanismo se explica por el páncreas, donde la testosterona (solamente en situaciones de glucotoxicidad) protegería de la apoptosis de las células β de este órgano, al actuar como antagonista del receptor de angiotensina II²⁹.

Se sabe que la globulina transportadora de hormonas sexuales tiene más afinidad por la testosterona, y de esta manera controla la testosterona libre. En las mujeres los niveles elevados de globulina transportadora de hormonas sexuales se asociaron a un menor riesgo de desarrollar DM²⁹.

Por otro lado, se ha establecido que los andrógenos modulan la respuesta vascular renal a la angiotensina II y pueden influir en el desarrollo de hipertensión y lesiones renales producidas por esta²⁹. Hay diferencias en la prevalencia y gravedad de la DM y la ERD cuando se compara entre hombres, mujeres premenopáusicas y mujeres posmenopáusicas. Las mujeres posmenopáusicas tienen un mayor riesgo de desarrollar hiperfiltración glomerular, ERD y ERT. Estos cambios se han relacionado, en parte, con las diferencias en la expresión génica y la señalización de hormonas sexuales dentro del riñón que contribuyen a la regulación de la PA y la tasa de filtración glomerular (figura 4)²⁹.

CONCLUSIONES

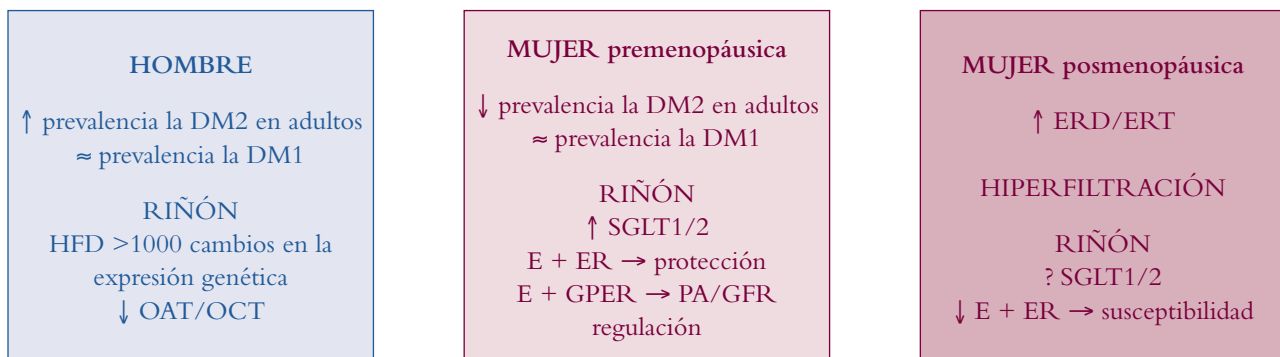
Durante todo el artículo son evidentes las diferencias que el sexo biológico marca en la progresión de la DM, en el control de los FRCV y de su relación con las complicaciones macro y microvasculares. Las diferentes funciones de las hormonas sexuales y de las funciones fisiológicas de otros productos intermedios relacionados con ellas intervienen en la fisiopatología de la enfermedad metabólica en sí y sus complicaciones.

Hemos realizado toda la revisión desde la perspectiva biológica binaria y diferencial del sexo, pero existen implicaciones más allá que atañen a las diferencias por género, concepto mucho más amplio y que abarca aspectos sociales y culturales.

Es esencial un impulso en la investigación de cómo influyen, por ejemplo, los fármacos según el sexo biológico, y cómo el género puede condicionar su uso; también conviene profundizar en cómo los estilos de vida y los condicionantes socioculturales afectan a las mujeres y sus repercusiones en el desarrollo de la DM y las enfermedades comórbidas que la acompañan.

Este camino se debe hacer tanto desde nuestra actividad clínica asistencial como desde el trabajo puramente científico y, a poder ser, liderado por mujeres. La responsabilidad de fomentar este tipo de estudios debe residir en las investigadoras científicas, y las profesionales sanitarias deben tener un papel proactivo en el seguimiento de todos los pacientes con DM, con especial cuidado de las mujeres vulnerables (adolescentes, con obesidad, con peores controles glucémicos y más dificultades en la adherencia terapéutica), como hemos ido repasando a lo largo de este artículo.

Figura 4. Diferencias en la prevalencia y gravedad de la diabetes y la ERD entre hombres, mujeres premenopáusicas y mujeres posmenopáusicas (modificada de Shepard²⁹)



DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; E: estrógeno; ER: receptor de estrógenos; ERD: enfermedad renal diabética; ERT: enfermedad renal terminal; GFR: tasa de filtrado glomerular; GPER: receptor de estrógenos acoplado a la proteína G; HFD: dieta rica en grasas; OAT: anión orgánico; OCT: catión orgánico; PA: presión arterial; SGLT: cotransportador de sodio-glucosa; TFG: tasa de filtración glomerular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Millaruelo Trillo JM (coord.). Mujer y diabetes. *Diabetes Práctica*. 2017;8(Supl Extr 5).
2. Sinclair A, Saeedi P, Kaundal S, Malanda B, Williams R. Diabetes and global ageing among 65–99-year-old adults: findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9 edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108078.
3. Soriguer F, Goday 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*. 2012;55:88–93.
4. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidencia de diabetes mellitus en España según resultados del estudio de cohorte nacional di@bet.es. *Sci Rep*. 2020;10:2765.
5. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Cedenilla M, Mauricio D. Prevalence and coprevalence of chronic comorbid conditions in patients with type 2 diabetes in Catalonia: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019;9:e031281.
6. Organización Mundial de la Salud. Las 10 principales causas de defunción. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. [último acceso: 15 de febrero 2021].
7. Ares Blanco J, Valdés Hernández S, Botas P, Rodríguez-Rodero S, Morales Sánchez P, Díaz Naya L, et al. Diferencias de género en la mortalidad de personas con diabetes tipo 2: Estudio Asturias 2018. *Gac Sanit*. 2020;34:442–8.
8. Ares Blanco J, Valdés Hernández S, Botas Cervero P, Sánchez-Ragnarsson C, Pujante Alarcón P, Menéndez-Torre E, et al. Estimación de grasa corporal según ecuación CUN-BAE e IMC y riesgo de mortalidad por sexos en la cohorte del Estudio Asturias. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019;66:487–94.
9. Wang Y, O'Neil A, Jiao Y, Wang L, Huang J, Lan Y, et al. Sex differences in the association between diabetes and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and meta-analysis of 5,162,654 participants. *BMC Med*. 2019;17:136.
10. DeJesus RS, Breitkopf CR, Rutten LJ, Jacobson DJ, Wilson PM, Sauver JS, et al. Incidence rate of prediabetes progression onto diabetes: modeling an optimum target group for intervention. *Popul Health Manag*. 2017;20:216–23.
11. Barry E, Roberts S, Oke J, Vijayaraghavan S, Normansell R, Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ*. 2017;356:i6538.
12. Du T, Fernández C, Barshop R, Guo Y, Krousel-Wood M, Chen W, et al. Sex Differences in cardiovascular risk profile from childhood to midlife between individuals who did and did not develop diabetes at follow-up: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care*. 2019;42:635–43.
13. Beulens J, Rutters F, Rydén L, Schnell O, Mellbin L, Hart HE, et al. Risk and management of pre-diabetes. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2 Suppl):S47–54.
14. Cambra K, Galbete A, Forga L, Lecea O, Ariz MJ, Moreno-Iribas C, et al. Diferencias de sexo y edad en el logro de los objetivos de control en pacientes con diabetes tipo 2: resultados de un estudio poblacional en una región del sur de Europa. *BMC Fam Pract*. 2016;17:144.
15. Gómez García MC, Millaruelo Trillo JM, Ávila Lachica L, Cos-Claramunt FX, Franch-Nadal J, Cortés Gil X. Estudio ESCRYTO. Diabetes sin enfermedad cardiovascular y grado de control. *Semergen*. 2020;46:261–9.
16. Gómez García MC, Franch-Nadal J, Millaruelo Trillo JM, Cos-Claramunt FX, Ávila Lachica L, Buil Cosiales P. Control glucémico y de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad cardiovascular en España, y su patrón de tratamiento, en función del género: Estudio CODICE. *Semergen*. 2020;46:125–35.
17. Dugani SB, Moorthy MV, Li C, Demler OV, Alsheikh-Ali AA, Ridker PM, et al. Association of lipid, inflammatory, and metabolic biomarkers with age at onset for incident coronary heart disease in women. *JAMA Cardiol*. 2021;6:437–47.
18. Ohkuma T, Komorita Y, Peters SAE, Woodward M. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. *Diabetologia*. 2019;62:1550–60.
19. Guo J, Guan T, Shen Y, Chao B, Li M, Wang L, et al. Lifestyle factors and gender-specific risk of stroke in adults with diabetes mellitus: a case-control study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27:1852–60.
20. Chase-Vilchez AZ, Chan IHY, Peters SAE, Woodward M. Diabetes as a risk factor for incident peripheral arterial disease in women compared to men: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:151.
21. De Ritter R, De Jong M, Vos RC, Van der Kallen CJH, Sep SJS, Woodward M, et al. Sex differences in the risk of vascular disease associated with diabetes. *Biol Sex Differ*. 2020;11:1.
22. Peters SAE, Bots SH, Woodward M. Sex differences in the association between measures of general and central adiposity and the risk of myocardial infarction: results from the UK biobank. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008507.
23. Faulkner JL, Kennard S, Huby AC, Antonova G, Lu Q, Jaffe IZ, et al. Progesterone predisposes females to obesity-associated leptin-mediated endothelial dysfunction via upregulating endothelial MR (mineralocorticoid receptor) expression. *Hypertension*. 2019;74:678–86.
24. Carretero Anibarro E (coord.). Enfermedad renal diabética. *Diabetes Práctica*. 2020;11(Supl Extr 3).

25. Shen Y, Cai R, Sun J, Dong X, Huang R, Tian S, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55:66-76.
26. Earle KA, Ng L, White S, Zitouni K. Sex differences in vascular stiffness and relationship to the risk of renal functional decline in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2017;14:304-9.
27. Maric-Bilkan C. Sex differences in diabetic kidney disease. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:587-99.
28. Bjornstad P, Cherney DZ. Renal hyperfiltration in adolescents with type 2 diabetes: physiology, sex differences, and implications for diabetic kidney disease. *Curr Diab Rep*. 2018;18:22.
29. Shepard BD. Sex differences in diabetes and kidney disease: mechanisms and consequences. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;317:F456-F462.