

Sex matters: el sexo importa (también en diabetes)

José Manuel Millaruelo Trillo

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

Bajo el sugerente título «El sexo importa» se desarrolló una interesante sesión en la que se pusieron de manifiesto distintos aspectos diferenciales del riesgo cardiovascular (RCV) en la mujer, en especial en la que presenta diabetes.

Comenzó la Dra. Schenck-Gustafson con las novedades en la fisiopatología y manejo de la enfermedad cardiovascular (ECV) en varones y mujeres diabéticos (figura 1).

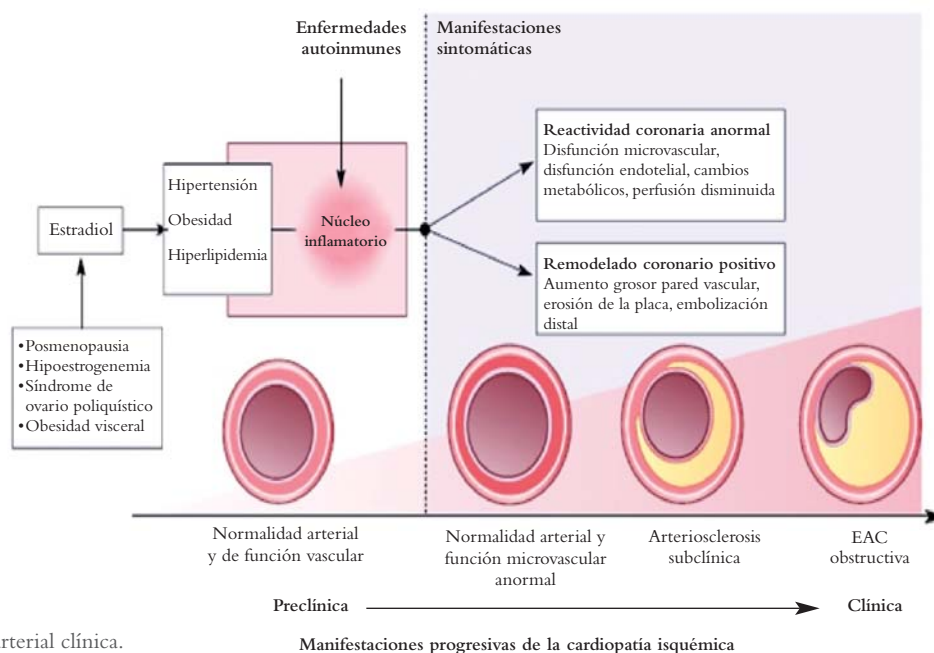
Según las últimas estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, de los 17,5 millones de muertes cardiovasculares analizadas, un 49,1% corresponde a mujeres, para las que se encuentra un primer hecho diferencial en la presencia de placas con mayor número de erosiones que en los varones. De manera complementaria, también se ha encontrado una mayor proporción de enfermedad coronaria con

«arterias coronarias sanas» a propósito de los estudios WISE y GISSI.

Por otra parte, haciendo referencia al estudio INTER-HEART, señaló que el riesgo relativo (RR) de la diabetes para producir infarto de miocardio (IAM) es de 4,26 (intervalo de confianza [IC]: 3,51-5,18) en mujeres y de 2,67 (IC: 2,36-3,02) en varones, con un riesgo atribuible poblacional también superior (figura 2).

En un análisis de la influencia de los factores hormonales, destacó, entre otros, la importancia del síndrome del ovario poliquístico y la diabetes gestacional. Respecto al primero, enfatizó su relación no sólo con la diabetes y las ECV, sino también con la depresión, el cáncer o la demencia, aunque no presentó datos epidemiológicos concretos.

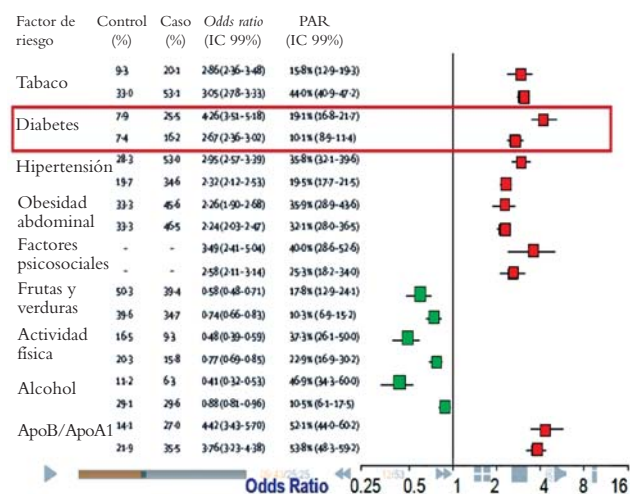
Figura 1: Modelo general teórico de la fisiopatología de la cardiopatía isquémica en la mujer



Respecto a la segunda, presentó el conocido estudio de Shah con un seguimiento de 11,5 años de una amplia muestra, 8.191 mujeres con diabetes gestacional con un diseño de casos y controles, mostrando una proporción de enfermedad cardiovascular (CVD) y enfermedad arterial coronaria (CAD) muy superior en las primeras (27% frente a 3% y frente a 2%) (figura 3).

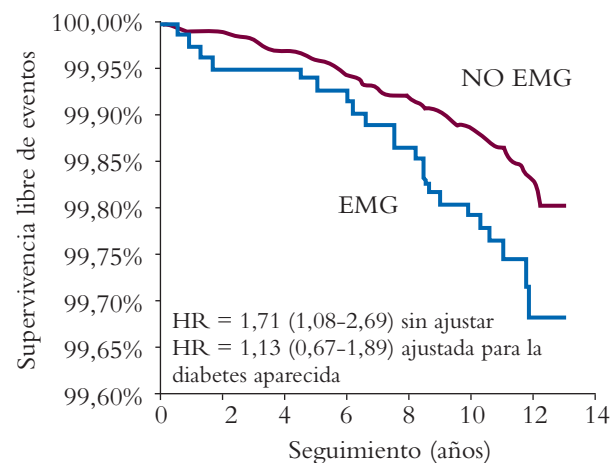
Concluyó esta primera parte presentando el conocido metaanálisis de Huxley de 2006 en el que el RR de la

Figura 2: Influencia de diversos factores de riesgo en la patología cardiovascular. Tomada del estudio INTERHEART



IC: intervalo de confianza; PAR: riesgo poblacional atribuible.

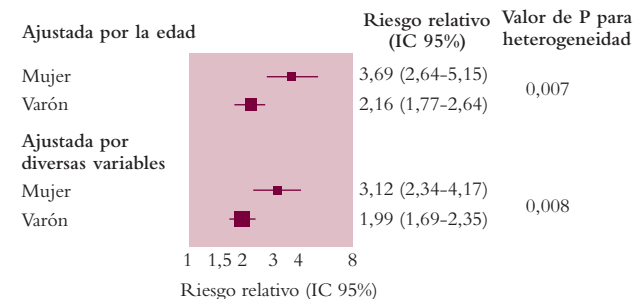
Figura 3: Influencia de la diabetes gestacional en el desarrollo posterior de eventos cardiovasculares. Tomada de Shah



EMG: enfermedad metabólica glucémica; HR: hazard ratio.

diabetes para ECV era superior en mujeres que en varones un 3,12 (IC: 2,34-4,17) frente a un 1,99 (IC: 1,69-2,35) (figura 4).

Figura 4: Riesgo relativo para enfermedad cardiovascular en mujeres y varones diabéticos. Tomada de Huxley

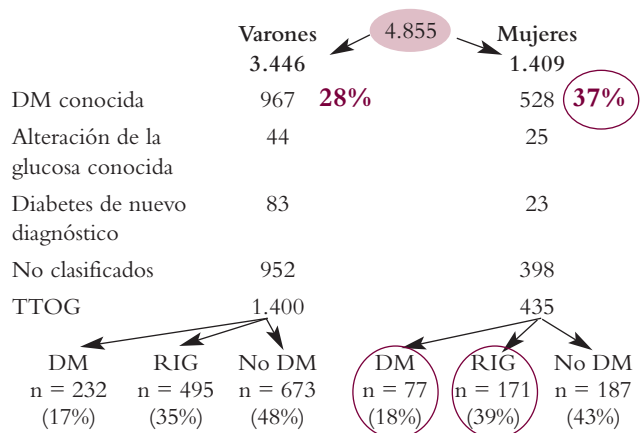


IC: intervalo de confianza.

Un interesante enfoque epidemiológico del problema fue argumentado utilizando la población sueca del estudio MONICA, en el que se pone de manifiesto que la tendencia de la ECV medida con la incidencia del primer IAM ha sido más favorable en varones que en mujeres, sin que hayan mejorado los datos en ellas en los 10 últimos años; incluso han empeorado en las mujeres diabéticas.

En el mismo sentido, la Euro Heart Survey encuentra en las personas menores de 85 años con IAM una proporción de diabetes superior en las mujeres que en los varones (37% frente a 28%) (figura 5).

Figura 5: Encuesta Euro Heart. Pacientes ≤ 85 años y con infarto de miocardio



RIG: respuesta insulínica a la glucemia; DM: diabetes mellitus; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.

Con los datos del registro sueco RISK-HIA, Norhammar publicó unos interesantes datos que, como conclusión, indican una mayor presencia de ECV, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y edema pulmonar en la mujer, con la presencia de coronarias «sanas» la mayor parte de las veces. La utilización de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y betabloqueantes es menor que en el varón (hay muchos más datos).

La discriminación negativa hacia el uso de fármacos eficaces en la mujer diabética fue argumentada con datos del registro RISK-HIA, con el conocido trabajo de Wexler y con uno muy reciente de Larkin, lo que indica que la situación no ha mejorado en los últimos tiempos (figura 6).

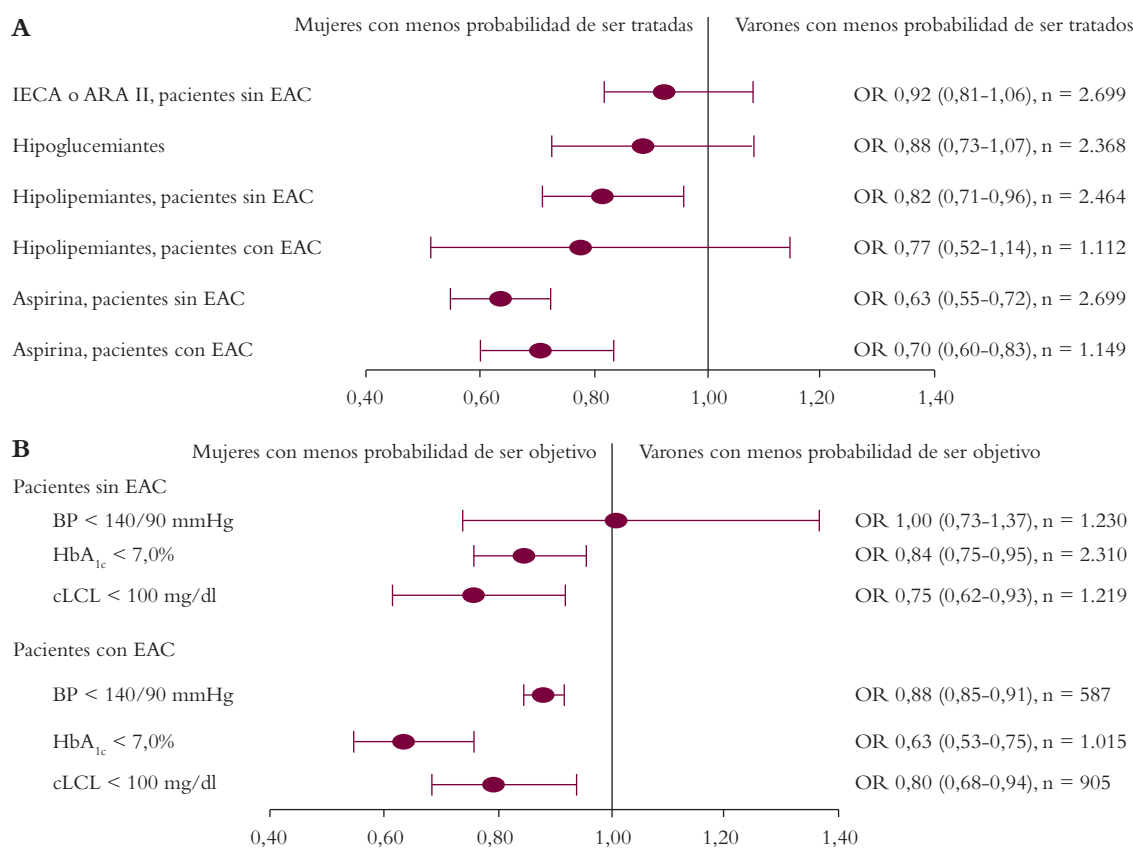
Una explicación podría ser, según un análisis de las publicaciones sobre intervenciones en la patología cardiovascular recientes, que en la mayoría de ellas no se realiza un análisis de los resultados por género. Ello dificulta la valoración de las intervenciones en las mujeres, que, como conocemos en el caso de la aspirina y otros, presentan un perfil de respuesta clínica

distinto que los varones. El movimiento Red Alert for Women's Hearts puede colaborar a mejorar esta situación.

El segundo ponente fue el Dr. Ding, quien, tras una descripción muy pormenorizada de todas las hormonas con actividad clínica humana, hizo especial énfasis en las diferentes respuestas a hormonas como la testosterona o los estrógenos, según el género y, curiosamente, la dosis y la forma de administración. Dado el interés relativo para la práctica clínica diaria, expondré a modo de conclusiones los datos principales referentes al sexo femenino:

- La testosterona incrementa la lipogénesis en los depósitos de grasa visceral.
- La testosterona parece inducir cierta resistencia a la insulina.
- Los antiandrógenos aumentan la sensibilidad a la insulina.
- Los estrógenos pueden tener un comportamiento contradictorio sobre los niveles de glucosa a través de un mecanismo dual:
 - Suprimiendo la producción hepática de glucosa.

Figura 6: Aspectos diferenciales en el uso de fármacos y control de los factores de riesgo cardiovascular en mujeres y hombres diabéticos. Tomada de Wexler



IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; EAC: enfermedad arterial coronaria; OR: odds ratio; BP: tensión arterial, HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; cLCL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad.

- Inhibiendo y retrasando la respuesta insulínica en respuesta a los niveles glucémicos.
- Otras diferencias: los estrógenos transdérmicos elevan la glucemia más que los orales y no mejoran la función endotelial como lo hacen en administración oral; las dosis bajas aumentan la sensibilidad a la insulina y las dosis altas hacen totalmente lo contrario.

Un aspecto novedoso fue analizar el papel de la *sex hormone binding globulin* sobre el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, la interacción con el nivel de testosterona y el papel de distintos polimorfismos. Su papel protector es tan destacado que incluso ha sido invocado como agente causal, mediando, eso sí, el componente genético (tabla 1).

Tabla 1: Análisis de aleatorización mendeliano

Niveles de SHBG en el riesgo de diabetes tipo 2: análisis convencional frente a análisis variable instrumental de aleatorización mendeliano

	RR (IC 95%) (por incremento de 1 log SD en SHBG)	Valor de P
Análisis convencional multivariable		
Ajustado por edad	0,33 (0,26-0,41)	< 0,001
Ajustado por diversas variables*	0,31 (0,22-0,44)	< 0,001

Odds ratios para la diabetes tipo 2, por unidad de incremento en los niveles de SHBG*

Análisis **Odds ratio (IC 95%)**

Análisis de aleatorización mendeliano

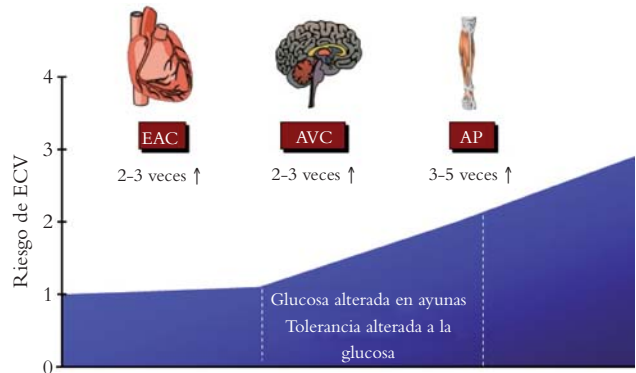
Alelos rs6259 y rs6257	
Mujeres	0,28 (0,13-0,58)
Varones	0,29 (0,15-0,58)

SHBG: globulina ligada a hormona sexual; IC: intervalo de confianza.

Finalizó la sesión el profesor Markku Lakso, quien analizó las diferencias de género en diabetes, síndrome metabólico y estados proinflamatorios, a los que vio como un continuo respecto al RCV (figura 7).

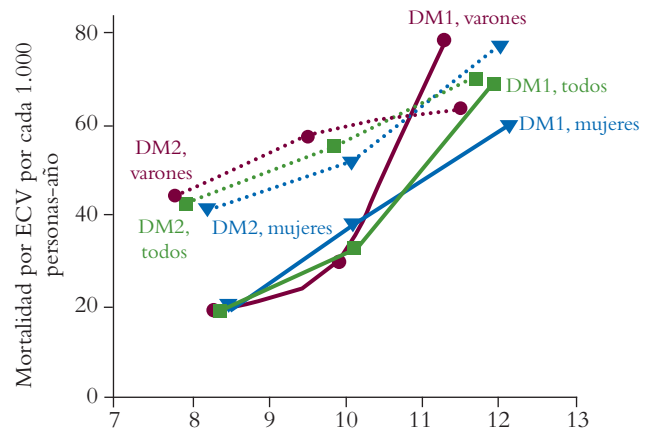
Presentó como evidencia fundamental el trabajo de Juutilainen, que muestra una vez más, en este caso con un seguimiento de 18 años, el mayor RR de la mujer diabética para mortalidad cardiovascular (figura 8).

Figura 7: Riesgo de ECV en diferentes categorías de tolerancia a la glucosa



AP: arteriopatía periférica; ECV: enfermedad cardiovascular; EAC: enfermedad arterial clínica; AVC: accidente cerebrovascular.

Figura 8: Mortalidad por ECV según el tipo de diabetes y la glucemia: 18 años de seguimiento



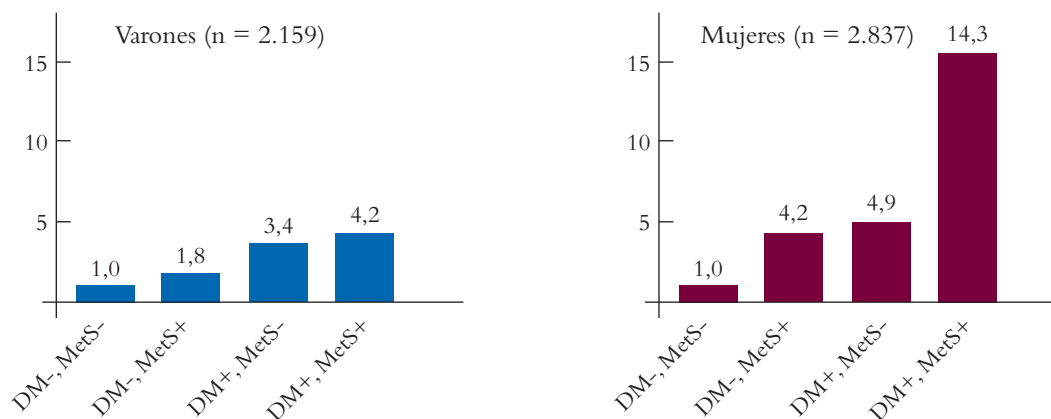
ECV: enfermedad cardiovascular; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

El mismo autor propuso anteriormente unas explicaciones, compartidas por Sonio, y que serían las siguientes:

- Las mujeres son más obesas, tienen la tensión arterial más alta y presentan en mayor proporción hiperlipidemias.
- Estos factores contribuyen de una manera más poderosa en el RCV de la mujer diabética.
- No existe diferencia en el efecto de la proteína C reactiva.

Unos resultados similares se observan en el estudio de San Antonio, cuando se analiza la influencia del síndrome metabólico o diabetes en varones y mujeres (figura 9).

Figura 9: Hazard ratios para predecir la mortalidad por cardiopatía isquémica en el estudio San Antonio Heart: 15,5 años de seguimiento



DM: diabetes mellitus; MetS: síndrome metabólico.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Davies MJ. Going from immutable to mutable atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol* 2001;88(4A):2F-9F.
- Bugiardini R, Birez N. Angina with «normal» coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477-84.
- Campbell DJ. Why do men and women differ in their risk of myocardial infarction? *Eur Heart J* 2008;29:835-6.
- Shah B, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31:1668-9.
- 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.
- Rautio A, Lundberg V, Messner T, Nasic S, Stegmayr B, Eliasson M. Favourable trends in the incidence and outcome of myocardial infarction in nondiabetic, but not in diabetic, subjects: findings from the MONICA myocardial infarction registry in northern Sweden in 1989-200. *J Intern Med* 2005;258:369-77.
- Dotevall A, Rosengren A, Bartnik M, Malmberg K, Öhrvik J, Simoons M, et al. Sex-related aspects on abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007;28:310-5.
- Norhammar A, Stenstrand U, Lindbäck J, Wallentin L. Women younger than 65 years with diabetes mellitus are a high-risk group after myocardial infarction. *Heart* 2008;94:1565-70.
- Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, Nathan DM, Cagliero E. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:514-20.
- Larkin ME, Backlund JY, Cleary P, Bayless M, Schaefer B, Canady J, et al. Disparity in management of diabetes and coronary heart disease risk factors by sex in DCCT/EDIC. *Diabet Med* 2010;27:451-8.
- Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295:1288-99.
- Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, Howard G, Schrott H, Waclawiw MA, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. PEPI Investigators. Postmenopausal estrogen/Progestin Interventions. *Diabetes Care* 1998;21:1589-95.
- Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med* 2009;361:1152-63.
- Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. *Diabetes Care* 2008;31:714-9.
- 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.
- Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Rönnemaa T. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care* 2006;29:329-33.
- Hunt KJ, Williams K, Hazuda HP, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome and the impact of diabetes on coronary heart disease mortality in women and men: the San Antonio Heart Study. *Ann Epidemiol* 2007;17:870-7.