

**Dra. Flora López Simarro.**

Doctora en Medicina. Médico de Familia. Barcelona

**Dra. María Paz Pérez Unanua.**

Médico de Familia. Centro de Salud Dr. Castroviejo. Madrid



# Diferencias y similitudes de la DM2 en hombres y mujeres: Lo que nos hace diferentes en diabetes

La repercusión clínica y el impacto de la diabetes mellitus (DM) en cualquier etapa de la vida de la mujer son diferentes a lo que ocurre en los hombres (*Figura 1*). Los conceptos de “sexo” y “género” no son sinónimos. Nos referimos al “sexo” cuando describimos características biológicas de mujeres y hombres, que están relacionadas con la información contenida en los cromosomas, las hormonas sexuales y sus efectos sobre los diferentes órganos. En cambio, el “género” se refiere al papel determinado a nivel social y cultural que establece dis-

tintos estilos de vida, alimentación, gestión del estrés o diferentes actitudes frente a las enfermedades entre hombres y mujeres. El sexo biológico influye en el control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), la progresión de la DM y el desarrollo de las complicaciones<sup>1</sup>. Por otro lado, hay determinantes sociales que hacen que las mujeres con diabetes tarden en identificar la enfermedad y demoren la atención sanitaria, recibiendo tratamiento de forma más tardía con peor respuesta al mismo, por lo que la diabetes en ellas está peor controlada<sup>2</sup>.

## 1. EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La prevalencia de la diabetes en la mujer es ligeramente inferior a la de los hombres en edades medias pero superior en edades más avanzadas, debido, en parte, a una mayor supervivencia<sup>3</sup>. El 90-95% de los casos de diabetes en mujeres se debe a la DM tipo 2 (DM2), porcentaje similar al de los hombres.

Las **alteraciones glucémicas** en el momento del diagnóstico son diferentes ya que los hombres tienen más probabilidades de desarrollar niveles elevados de glucosa en ayunas, lo que denota una inadecuada secreción de insulina y/o alteración de la sensibilidad hepática a esta, mientras que las mujeres suelen desarrollar intolerancia a la glucosa, resultado de la resistencia periférica a la insulina en los sitios de eliminación de glucosa posprandial, especialmente en el músculo esquelético<sup>4</sup>.

Por otra parte, las mujeres con diabetes tienen un mayor número de comorbilidades (33% frente al 29% en hombres) presentando con mayor frecuencia obesidad, enfermedad renal crónica, hipertensión arterial, neuropatía e infecciones del tracto urinario, mientras que en los hombres son más frecuentes las enfermedades cardiovasculares<sup>5</sup>.

## 2. DIABETES Y MUJER EN LAS DISTINTAS ETAPAS DE LA VIDA

### Infancia y adolescencia

En esta etapa, la DM tipo 1 (DM1) es mayoritaria, aunque el aumento de la prevalencia de obesidad hace que podamos encontrar casos de prediabetes, e incluso DM2, en niñas y adolescentes. A diferencia de otras enfermedades autoinmunes, más frecuentes en el sexo femenino, algunos estudios muestran una mayor incidencia de DM1 en niños<sup>6</sup>.

La pubertad es una etapa muy compleja que se acompaña de cambios hormonales que influyen en el metabolismo de los hidratos de carbono por aumento de la resistencia a la insulina, aumentando el riesgo de complicaciones, sobre todo en las niñas.

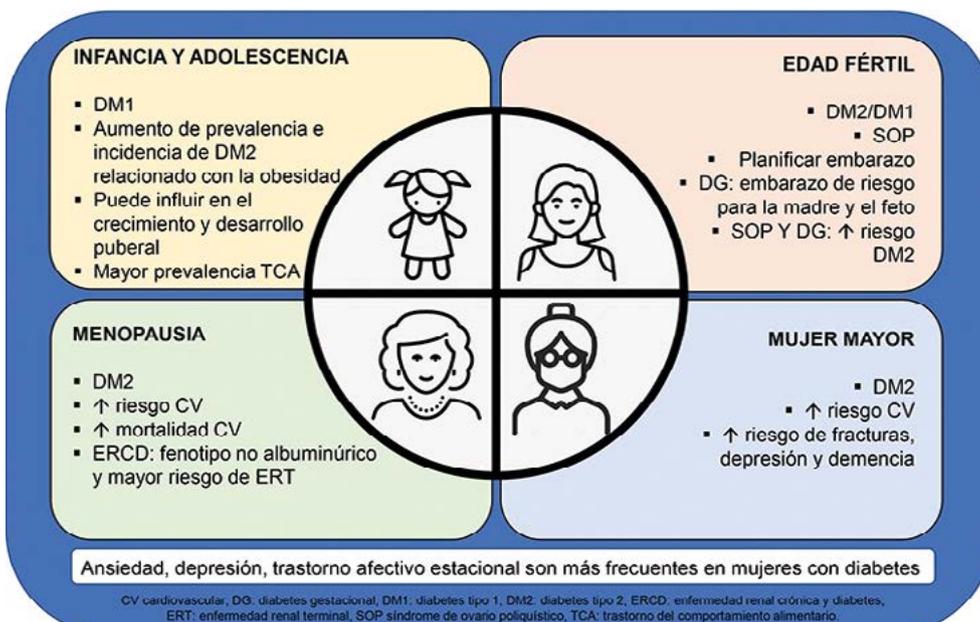
Otro aspecto a señalar es que, en mujeres adolescentes y jóvenes con DM1, la prevalencia de trastornos del comportamiento alimentario se estima en torno al 7%.

### Mujeres en edad fértil

La prevalencia de DM en las mujeres entre 31 y 45 años es del 2,21%, tres veces menor que la de los hombres (6,68%)<sup>7</sup>. La mayor parte de las mujeres con diabetes tienen DM2, pero la proporción de DM1 es mayor que en edades más avanzadas.

El **síndrome de ovario poliquístico (SOP)** es el trastorno endocrino-metabólico más frecuente en mujeres en edad fértil. El 25% de las mujeres con DM2 tienen SOP, el 5% de las mujeres con SOP tienen diabetes y, a menudo, presentan hiperinsulinemia, dislipidemia, sobrepeso u obesidad, lo que identifica a mujeres con alto riesgo cardiovascular (RCV) y riesgo de diabetes gestacional y DM2 en un futuro. Para establecer el diagnóstico de diabetes en las mujeres con SOP de forma precoz es preferible realizar una sobrecarga oral de 75 g de glucosa (SOG) a la hemoglobina glicada (HbA1c) o a la glucemia basal.

Ningún método anticonceptivo está contraindicado en las mujeres con DM1 o DM2 sin complicaciones crónicas ni otros FRCV, siendo de elección los anticonceptivos hormonales con dosis bajas de estrógenos, los métodos de barrera y el DIU. El embarazo en la mujer con diabetes debe ser planificado y alcanzar una HbA1c < 6,5% previa a la concepción y sin hipoglucemias >> significativas, para reducir el riesgo de complicaciones<sup>8</sup>.



**FIGURA 1.** Impacto de la diabetes en las distintas etapas de la vida de la mujer

Modificado de Pérez Unanua MP, López Simarro F, Novillo López CI, Olivares Loro AG, Yáñez Freire S. Diabetes and women, ¿por qué somos diferentes? [Diabetes and women, why are we different?]. *Semergen*. 2023 Dec 4;50(2):102138. Spanish. doi: 10.1016/j.semerg.2023.102138. Epub ahead of print.

HAY DETERMINANTES SOCIALES QUE HACEN QUE LAS MUJERES CON DIABETES TARDEN EN IDENTIFICAR LA ENFERMEDAD Y DEMOREN LA ATENCIÓN SANITARIA, RECIBIENDO TRATAMIENTO DE FORMA MÁS TARDÍA CON PEOR RESPUESTA AL MISMO, POR LO QUE LA DIABETES EN ELLAS ESTÁ PEOR CONTROLADA



**FIGURA 2.** Diferencias metabólicas y complicaciones cardiovasculares entre ambos sexos. Modificada de Yeo JL, Brady EM, McCann GP, Gulsin GS. Sex and ethnic differences in the cardiovascular complications of type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021 Aug 4;12:20420188211034297. doi: 10.1177/20420188211034297

» El 1% de las mujeres embarazadas tendrán diabetes previa al embarazo (pregestacional) y el 12% tendrán diabetes gestacional (DG), que es la que se diagnostica durante el embarazo. Las pacientes con DG tienen mayor riesgo de aborto y preeclampsia y, sus hijos, mayor riesgo de macrosomía, hipoglucemia, ictericia, distrés respiratorio, miocardiopatía hipertrófica, crecimiento intrauterino retardado y malformaciones congénitas. Es muy importante un correcto control glucémico y el objetivo es normalizar la glucemia (HbA1c < 6%), evitando hipoglucemias y cetonurias. La dieta y el ejercicio son los pilares del tratamiento en la mayoría de las mujeres con DG, pero en ocasiones es necesario tratamiento farmacológico, siendo la insulina el fármaco de elección. La metformina es una alternativa, aunque su uso en embarazadas no está aprobado en nuestro país. Las mujeres con DG tienen mayor riesgo de desarrollar DM2 a lo largo de su vida, debiendo realizarse una SOG 75 g entre las 6-12 semanas posparto, aunque este periodo podría alargarse hasta los 6 meses o tras finalizar la lactancia y posteriormente una vez al año<sup>9</sup>.

#### **Etapa perimenopáusica**

La prevalencia de diabetes en las mujeres en

España en la franja de edad de los 45 a los 60 años alcanza el 10,9%, aproximadamente la mitad que en los hombres (23,8%). La mayor parte será DM2, pero casi la mitad de las mujeres desconocen que tienen diabetes<sup>7</sup>.

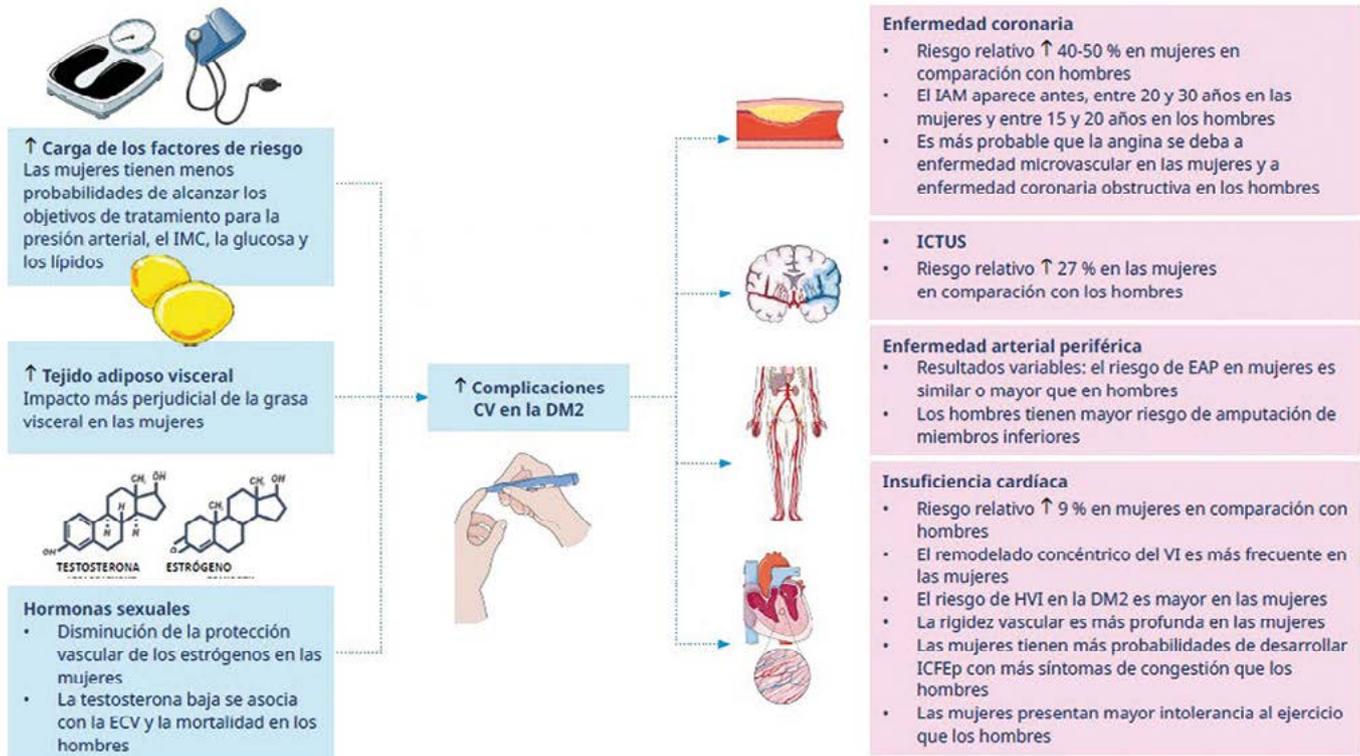
La DM2, la hipertensión arterial, la dislipemia y/o la obesidad, están asociadas a los cambios metabólicos que ocurren en esta etapa y al sedentarismo. **El riesgo cardiovascular de la mujer se iguala** al de los hombres y se desarrollan complicaciones crónicas asociadas a la diabetes.

#### **Mujer anciana**

La prevalencia de diabetes en la mujer en España aumenta a partir de los 65 años, alcanzando el 41,3 % a partir de los 75 años, momento en que desaparece la diferencia en la incidencia de DM entre sexos<sup>7</sup>. Los factores genéticos, la mayor esperanza de vida, el envejecimiento de la célula beta, la obesidad con pérdida de masa muscular y factores de riesgo específicos de la mujer, como la DG, condicionan el aumento de la prevalencia de diabetes en la mujer mayor.

La prevalencia de demencia, depresión y fracturas es mayor en mujeres con diabetes, »

FIGURA 3. Diferencias de sexo en complicaciones cardiovasculares en la diabetes mellitus tipo 2.



CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IMC: índice de masa corporal; EAP: enfermedad arterial periférica; ECV: enfermedad cardiovascular; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; IAM: infarto de miocardio; ICfEp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; VI: ventrículo izquierdo.

Modificada de Yeo JL, Brady EM, McCann GP, Gulsin GS. Sex and ethnic differences in the cardiovascular complications of type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021 Aug 4;12:20420188211034297. doi: 10.1177/20420188211034297

» en relación con las que no tienen diabetes y respecto a los hombres<sup>8</sup>.

### 3. MUJER, DIABETES Y COMPLICACIONES

#### Complicaciones macrovasculares

La distribución del tejido adiposo varía fisiológicamente entre sexos. Las mujeres, en respuesta a los estrógenos, favorecen el almacenamiento de grasa en el tejido subcutáneo y las extremidades inferiores, por lo que necesitan ganar más peso que los hombres para lograr un aumento proporcional de la grasa visceral, clave de la resistencia a la insulina y del desarrollo de diabetes<sup>10</sup> (Figura 2). Las mujeres son diagnosticadas de DM2 con un índice de masa corporal más elevado que los hombres.

En general, las mujeres tienen peor control de los factores de riesgo cardiometabólico (presión arterial, lípidos y marcadores inflamatorios), incluso desde antes del diagnóstico de la DM2, a pesar de la utilización igual o mayor de fármacos hipolipemiantes, hipoglucemiantes y antihipertensivos que los hombres. Entre las causas que pueden justificar este mal control están: inicio tardío de los fármacos, utilización de dosis más bajas, peor adherencia terapéutica y diferencias en la respuesta fisiológica a los fármacos entre hombres y mujeres<sup>4</sup>.

La enfermedad aterosclerótica es la principal manifestación de afectación vascular en personas con DM2. En números absolutos, el total de hombres con DM2 y enfermedad cardiovascular es mayor que el de mujeres, sin embargo, el porcentaje

de mujeres con DM2 que desarrollan estas complicaciones, respecto a mujeres sin DM2, es más elevado para cualquier edad que en los hombres. **La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte entre las mujeres en todo el mundo**; sin embargo, históricamente las mujeres han estado poco representadas en los ensayos clínicos lo que muestra un importante sesgo de género en el abordaje de esta enfermedad<sup>9</sup>. En la Figura 3 se presentan las principales diferencias en las complicaciones cardiovasculares.

#### Complicaciones microvasculares

Respecto a la enfermedad renal crónica en personas con DM2, se sabe que los **estrógenos** tienen efecto **vasodilatador renal**, mientras que el uso de anticonceptivos orales y terapia hormonal sustitutiva aumentan el riesgo de albuminuria y »

## LAS MUJERES TIENEN PEOR CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO (PRESIÓN ARTERIAL, LÍPIDOS Y MARCADORES INFLAMATORIOS), INCLUSO DESDE ANTES DEL DIAGNÓSTICO DE LA DM2, A PESAR DE LA UTILIZACIÓN IGUAL O MAYOR DE FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTE, HIPOGLUCEMIANTE Y ANTIHIPERTENSIVOS

» empeoramiento de la función renal. Los hombres presentan mayor riesgo de padecer albuminuria, mientras que en las mujeres prevalece el deterioro del filtrado glomerular y la progresión a enfermedad renal terminal, especialmente en edades más avanzadas<sup>8</sup>.

La neuropatía diabética en nuestro entorno es más frecuente en hombres que en mujeres, mientras que la neuropatía autonómica es más frecuente en mujeres, pudiendo dar lugar a ictus e infarto de miocardio<sup>8</sup>.

Las diferencias por sexo para la retinopatía diabética es motivo de controversia en los estudios evaluados.

### 4. ASPECTOS DIFERENCIALES EN LAS RECOMENDACIONES FARMACOLÓGICAS Y EN LOS EVENTOS ADVERSOS

Las guías de práctica clínica recomiendan la individualización del tratamiento de las personas con DM2 en función de la edad, duración de la enfermedad, complicaciones y riesgo de hipoglucemia. El sexo,

sin embargo, no se incluye en la toma de decisiones clínicas, a pesar de la evidencia de su impacto en la progresión de la enfermedad y en las complicaciones<sup>8</sup>, aplicando los resultados de los estudios obtenidos en los hombres también para las mujeres.

En las **tablas 1 y 2** se presentan las principales diferencias por sexo para los fármacos hipoglucemiantes y para los factores de riesgo cardiovascular, así como los eventos adversos producidos por los mismos<sup>8</sup>. **D**

**TABLA 1.** Diferencias por sexo en la respuesta a los fármacos hipoglucemiantes y los efectos adversos de los mismos

	Respuesta en mujeres respecto a hombres	Efectos adversos
Metformina	Se prescriben dosis más bajas Menor adherencia terapéutica Mayor ↓ peso corporal Mayores ↓ glucemia en ayunas y postprandial y menor ↓ HbA1c ↑ Secreción de insulina (no en hombres)	↑ EA gastrointestinales
Sulfonilureas	Mayor ↓ Hb A1c en hombres	Similar riesgo de hipoglucemias
Glitazonas	Diferencias farmacocinéticas (pioglitazona ↑ 30% nivel plasmático en mujeres) PCR y leptina y ↑ cortisol basal	↑ Riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas ↑ Peso y riesgo edemas en mujeres ↑ Riesgo de cáncer de vejiga en hombres ↑ Mortalidad en mujeres con rosiglitazona
iSGLT2	No beneficios de MACE en mujeres en metaanálisis de los EC Resultados ≈ en hombres y mujeres en vida real Menor tasa de prescripción en mujeres	↑ Riesgo de Infecciones genitourinarias en mujeres ↑ Riesgo de cetoacidosis en mujeres ↑ Riesgo gangrena Fournier en hombres
arGLP1	Beneficios ≈ en MACE en metaanálisis de los EC En vida real mayor prescripción y mayor beneficio en mujeres (↓ peso)	↑ EA gastrointestinales en mujeres (náuseas, diarrea)
Insulina	Uso más frecuente en mujeres Menor logro de objetivos de HbA1c ↑ necesidades insulínicas en fase lútea	↑ Hipoglucemias en mujeres delgadas ↑ Hipoglucemias en hombres obesos
Cirugía bariátrica	Intervención más frecuente en mujeres (80%)	

**TABLA 2.** Diferencias por sexo en la respuesta a los fármacos para el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular y los efectos adversos de los mismos

	Respuesta en mujeres respecto a hombres	Efectos adversos
Estatinas	Peor control lipídico con tasas utilización ≈ de estatinas Menos terapia intensiva Menor adherencia terapéutica	↑ EA en mujeres mayores con bajo peso corporal ↑ Riesgo de miopatía en mujeres ↑ Riesgo de presentar diabetes en mujeres
Tratamiento HTA	Mayor sensibilidad a la sal IECA: menor ↓ de mortalidad y mayor protección renal Diuréticos: mayor utilización en mujeres Betabloqueantes: precisan dosis menores, mayor ↓ PA y FC en mujeres que hacen ejercicio Calcioantagonistas: mayor ↓ PA en mujeres	IECA: mayor incidencia de tos seca  Calcioantagonistas: ↑ riesgo de edemas en mujeres
Antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes	Menor uso de fármacos anticoagulantes/antiagregantes en mujeres Menor efecto antitrombótico de aspirina en mujeres En prevención primaria: no reduce IAM en mujeres, sí ictus Menor prevención de ictus en hombres Menor probabilidad de trombólisis en mujeres con ictus	Mayor riesgo de sangrado con aspirina en mujeres
Deshabituaación tabáquica	Terapia reemplazo con nicotina menos eficaz en mujeres Burpropion más eficaz y ↓ de peso que en hombres	Más EA con terapia de reemplazo

EA: efectos adversos, FC: frecuencia cardiaca, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, IAM: infarto agudo de miocardio, PA: presión arterial

Modificadas de Pérez Unanua MP, López Simarro F, Novillo López CI, Olivares Loro AG, Yáñez Freire S. Diabetes y mujer, ¿por qué somos diferentes? [Diabetes and women, why are we different?]. *Semergen*. 2023 Dec 4;50(2):102138. Spanish. doi: 10.1016/j.semerg.2023.102138. Epub ahead of print

## CONCLUSIÓN

La DM2 afecta de manera diferente a hombres y a mujeres y la repercusión clínica y el impacto de la diabetes son mucho mayores en cualquiera de las etapas de la vida de la mujer. El sexo biológico interviene en las diferencias existentes en el control de los FRCV, en la progresión de la DM y en el desarrollo de las complicaciones macro y microvasculares. El concepto de «sesgo de género» en la atención sanitaria surge hace más de 30 años y hace referencia a cuando, a igual necesidad sanitaria en hombres y en mujeres, se rea-

liza un mayor esfuerzo diagnóstico o terapéutico en un sexo respecto al otro, pudiendo contribuir a desigualdades en salud. La presunción equivocada de igualdad entre hombres y mujeres en la expresividad clínica de algunas enfermedades tiene como consecuencia errores y demoras en el proceso diagnóstico y en la estrategia terapéutica que se adopta<sup>1</sup>. Se recomienda un enfoque de género para una mejor prevención, un mejor tratamiento y una atención personalizada de la mujer con diabetes.

## BIBLIOGRAFIA

- Ruiz Cantero MT. Perspectiva de género en medicina. Monografía 39. Fundación Dr. Antoni Esteve. 2019 [consultado 29 Dic 2023]. Disponible en: <http://icmab.es/images/gender/Libro-EM-39-Perspectiva-de-genero-en-medicina-MTRuizCantero.pdf>
- Puig Solé MT, Cirià Mallada MC. Diabetes desde la perspectiva de género. *Diabetes Práctica* 2021;12(02):35-76. doi: 10.26322/2013.7923.1505400610.03.
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Epub 2021 Dec 6.
- Link JC, Reue K. Genetic Basis for Sex Differences in Obesity and Lipid Metabolism. *Annu Rev Nutr*. 2017 Aug 21;37:225-245. doi: 10.1146/annurev-nutr-071816-064827.
- 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 Oct 28;9(10):e031281. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031281.
- Cherubini V, Grimsman JM, Åkesson K, Birkebæk NH, Cinek O, Dovč K, et al. Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents. *Diabetologia*. 2020 Aug;63(8):1530-1541. doi: 10.1007/s00125-020-05152-1.F.
- 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 Jan;55(1):88-93. doi: 10.1007/s00125-011-2336-9.
- Pérez Unanua MP, López Simarro F, Novillo López CI, Olivares Loro AG, Yáñez Freire S. Diabetes y mujer, ¿por qué somos diferentes? [Diabetes and women, why are we different?]. *Semergen*. 2023 Dec 4;50(2):102138. Spanish. doi: 10.1016/j.semerg.2023.102138. Epub ahead of print.
- Goya M, Codina M. Diabetes mellitus and pregnancy. Updated clinical practice guideline 2021. Executive summary. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2023 Mar;70 Suppl 1:1-6. doi: 10.1016/j.endien.2021.12.006.
- Yeo JL, Brady EM, McCann GP, Gulsin GS. Sex and ethnic differences in the cardiovascular complications of type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021 Aug 4;12:20420188211034297. doi: 10.1177/20420188211034297.