

## ¿Y si el sexo cromosómico supusiera una variable de importancia a la hora de individualizar el tratamiento en la diabetes mellitus?



### What if chromosome sex was a variable of importance at the time of individualizing treatment in diabetes mellitus?

Sr. Editor:

La diabetes mellitus (DM) es un campo de conocimiento que sigue experimentando un crecimiento exponencial. Como resultado de ello, sus paradigmas de manejo han cambiado, desplazando la visión glucocéntrica de la enfermedad hacia una visión en la que diferentes variables (sociales, etarias, orgánicas) van a influir para determinar cuál va a ser el objetivo de tratamiento. La aparición de las nuevas familias de

fármacos (glucosúricos, análogos del GLP-1) y sus beneficios más allá del efecto hipoglucemiante influyen igualmente en nuestros algoritmos de tratamiento<sup>1,2</sup>. Sin embargo, existe un factor no modificable que puede no estar teniéndose en cuenta a la hora de tomar nuestras decisiones: la influencia del factor sexo (como factor biológico y social).

Son múltiples las evidencias de que la expresión de la enfermedad y sus complicaciones no son iguales en ambos sexos: la enfermedad se presenta a una edad más temprana en el varón, pero a medida que avanza la edad se iguala en ambos sexos<sup>3</sup> y su proyección es que la afectación varón/mujer se coloque en torno al 1:1 en los próximos años; las mujeres presentan un tipo de diabetes específico (diabetes mellitus gestacional) que confiere un riesgo de desarrollo de la enfermedad 9,51 veces superior en las mujeres que la desarrollan ( $p < 0,001$ ; IC 95%: 7,14-12,67)<sup>4</sup> y, respecto al árbol de complicaciones, también se han descrito diferencias<sup>3</sup>. Así, el sexo masculino en términos generales presenta mayor incidencia y gravedad de desarro-

**Tabla 1** Resultados cardiovasculares estratificados por sexo

Fármaco	Estudio	Porcentaje por sexo (%)	Objetivo primario compuesto (HR) global (H y M)	Efectos de la intervención cardiovascular estratificados por sexo
Netaglinida	NAVIGATOR	M: 51 H: 49	0,94 (0,82-1,09)	M: 1,05 (0,82-1,33) H: 0,90 (0,75-1,07)
Insulina prandial	HEART 2D	M: 37 H: 63	0,98 (0,80-1,21)	N/A N/A
Insulina glargina	ORIGIN	M: 35 H: 65	1,02 (0,94-1,11)	M: 1,11 (0,94-1,31) H: 0,98 (0,89-1,09)
Insulina degludec	DEVOTE	M: 37 H: 63	0,91 (0,78-1,06)	M: 0,76 (0,59-0,99) H: 0,99 (0,83-1,20)
Pioglitazona	PROACTIVE	M: 34 H: 66	0,90 (0,80-1,02)	
Pioglitazona	IRIS	M: 35 H: 65	0,76 (0,62-0,93)	M: 0,65 (0,46-0,93) H: 0,81 (0,64-1,03)
Alogliptina	EXAMINE	M: 32 H: 68	0,96 (<1,16)	M: 0,87 (0,67-1,12) H: 1,02 (0,84-1,24)
Sitagliptina	TECOS	M: 29 H: 71	0,98 (0,89-1,08)	M: 0,95 (0,78-1,15) H: 0,99 (0,88-1,10)
Saxagliptina	SAVOR	M: 33 H: 67	1,00 (0,89-1,12)	M: 0,97 (0,78-1,20) H: 1,01 (0,89-1,16)
Lixisenatida	ELIXA	M: 31 H: 69	1,02 (0,89-1,17)	M: 1,10 (0,90-1,30) H: 0,95 (0,75-1,20)
Liraglutide	LEADER	M: 36 H: 64	0,87 (0,78-0,97)	M: 0,88 (0,72-1,08) H: 0,86 (0,75-0,98)
Semaglutide	SUSTAIN 6	M: 39 H: 61	0,74 (0,58-0,95)	M: 0,68 (0,50-0,92) H: 0,84 (0,54-1,31)
Empaglifozina	EMPA-REG	M: 29 H: 71	0,86 (0,74-0,99)	M: 0,83 (0,62-1,11) H: 0,87 (0,73-1,02)
Canaglifozina	CANVAS	M: 36 H: 64	0,86 (0,75-0,97)	M: 0,84 (0,66-1,06) H: 0,86 (0,74-1,00)
Dulaglutide	REWIND	M: 46,6 H: 53,4	0,88 (0,79-0,99)	M: 0,85 (0,71-1,02) H: 0,90 (0,79-1,04)

H: hombre; HR: *hazard ratio*; M: mujer.

Adaptada de Organización Mundial de la Salud<sup>7</sup> y Gernstein y Reema<sup>8</sup>.

llo de complicaciones microvasculares (tanto en DM1 como en DM2)<sup>5</sup>, mientras que en lo que se refiere a las complicaciones macrovasculares las tornas cambian: es un dato llamativo que tanto la incidencia como la mortalidad por afectación coronaria sea netamente superior en la mujer que en el hombre (aumento de incidencia de enfermedad vascular coronaria de 3 a 5 veces en mujeres y de 1 a 3 veces en hombres con DM2 respecto a individuos sin DM<sup>5,6</sup>, con 6,4 años de vida perdidos en mujeres menores de 50 años respecto a los 5,8 años de vida perdidos en hombres)<sup>3</sup>. Parece que la enfermedad cerebrovascular es también más prevalente y mortal en mujeres (sin ser tan evidente como en la afectación coronaria)<sup>5,6</sup>.

Por otra parte, no existen datos concluyentes sobre la enfermedad arterial periférica en DM1<sup>5</sup>, mientras que su presencia en mujeres jóvenes con DM2 confiere mayor riesgo de mortalidad que en sus coetáneos varones, si bien, en términos absolutos, esta complicación es más frecuente y provoca más muertes en el género masculino<sup>6</sup>.

Desde 2007 la Organización Mundial de la Salud con la resolución WHA60.25 y la posterior «Estrategia para incorporar el análisis y las acciones de género en las actividades de la OMS»<sup>7</sup> presenta su compromiso para integrar el análisis del género en todas sus acciones e insta a desglosar los datos de sus estudios por sexo y edad, entre otras variables. Paralelamente, recomienda seguir las mismas recomendaciones a la hora de publicar los resultados de las investigaciones científicas.

Si echamos la vista atrás sobre los resultados de los estudios de seguridad cardiovascular de los fármacos aprobados para el tratamiento de la DM publicados desde la resolución de la Food and Drug Administration de 2008, podemos concluir que, por lo general, el número de mujeres que integró dichos estudios supuso entre un 30 y 40% del total de los individuos participantes<sup>8</sup>. En una revisión publicada en 2018 por Gerstein y Shah<sup>8</sup>, se analizaron los resultados cardiovasculares estratificados por sexo de los estudios de seguridad publicados hasta la fecha (tabla 1). Si bien todos los fármacos analizados han probado ser seguros en mujeres, el beneficio cardiovascular desde el punto de vista estadístico se describe con pioglitazona y degludec. Con posterioridad a esta revisión, se ha publicado el estudio REWIND (dulaglutide)<sup>9</sup>, que ha mostrado seguridad cardiovascular, pero sin superioridad de su objetivo primario compuesto (infarto de miocardio o ictus no fatal o muerte de causa cardiovascular;  $p = 0,90$ ; IC 95%: 0,79-1,04), mientras que en los estudios de la serie VERTIS (ertugliflozina)<sup>10</sup> no se han publicado datos estratificados por sexo.

Con estos datos, parece tomar relieve la pregunta que titula esta carta. Necesitamos estudios específicos en mujeres que nos orienten hacia la mejor toma de decisiones terapéuticas en lo que se refiere a la mujer con DM.

## Financiación

No se ha recibido financiación.

## Bibliografía

1. Reyes-García R, Moreno-Pérez Ó, Tejera-Pérez C, Fernández-García D, Bellido-Castañeda V, López de la Torre Casares M. Documento de abordaje integral de la diabetes tipo 2. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019;66(7):443–58.
2. American Diabetes Association. Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes Care.* 2022;45 Suppl. 1: S4–7.
3. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de diabetes. 9.ª edición. 2019 [consultado 6 Feb 2022]. Disponible en: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org).
4. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gilles CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;369:m1361.
5. Maric-Bilkan C. Sex differences in micro- and macro-vascular complications of diabetes mellitus. *Clin Sci.* 2017;131:833–46.
6. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk. Pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endoc Rev.* Jun 2016;37(3):278–316.
7. Organización Mundial de la Salud. Género y salud. 2018 [consultado 6 Feb 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/gender>.
8. Gerstein HG, Reema S. Cardiovascular outcomes trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2018;47:97–116.
9. Gerstein HG, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394:121–30.
10. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al., VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425–35, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32966714.

Virginia González Hidalgo<sup>a,\*</sup> e Jesús Manuel Morán López<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia (Cáceres), España

<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia (Cáceres), España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [virginiagonhid@gmail.com](mailto:virginiagonhid@gmail.com)

(V. González Hidalgo).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2022.04.003>  
2530-0164/ © 2022 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.