

Original

## Diferencias de género en la mortalidad de personas con diabetes tipo 2: Estudio Asturias 2018

Jessica Ares Blanco<sup>a,b,\*</sup>, Sergio Valdés Hernández<sup>c,d,e</sup>, Patricia Botas<sup>b,f</sup>, Sandra Rodríguez-Rodero<sup>a,b,g</sup>, Paula Morales Sánchez<sup>a,b,g</sup>, Lucía Díaz Naya<sup>b,h</sup>, Edelmiro Menéndez-Torre<sup>a,b</sup> y Elías Delgado<sup>a,b,g</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, España

<sup>c</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Málaga, España

<sup>d</sup> Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario, Málaga, España

<sup>e</sup> CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), España

<sup>f</sup> Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital San Agustín, Avilés, Asturias, España

<sup>g</sup> Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

<sup>h</sup> Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 21 de noviembre de 2018

Aceptado el 22 de febrero de 2019

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Diabetes tipo 2

Enfermedad cardiovascular

Epidemiología

Diferencias de sexo

### R E S U M E N

**Objetivo:** Investigar la influencia del sexo en la mortalidad según la presencia o ausencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y otros factores de riesgo cardiovascular en la cohorte del Estudio Asturias.

**Método:** El Estudio Asturias (iniciado en 1998) es un estudio de cohortes observacional, prospectivo, de una muestra representativa de la población asturiana de entre 30 y 75 años. Se dividió la población en grupos según la presencia o ausencia de DM2 y el sexo para valorar el control de los factores de riesgo cardiovascular. Además, conociendo el estatus vital de la cohorte 18 años después del inicio del estudio, se analizaron las diferencias en causas de mortalidad según las categorías anteriores.

**Resultados:** En 1998 iniciaron el estudio 1034 personas, de las cuales 561 eran mujeres (54,25%) y 473 eran hombres (45,75%). Padeían diabetes 131 (12,66%; 75 varones y 56 mujeres). Las mujeres con DM2 presentaron una *hazard ratio* (HR) para mortalidad total de 1,64 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,97-2,77), y los hombres de 1,63 (IC95%: 1,07-2,50); para mortalidad cardiovascular, la HR fue de 3,06 (IC95%: 1,44-6,47) en las mujeres y de 1,49 (IC95%: 0,64-3,46) en los hombres. La tasa de mortalidad para las personas con DM2 en ambos sexos fue más alta que para las personas sin DM2.

**Conclusiones:** Las mujeres con DM2 tienen un riesgo de fallecer por causas cardiovasculares tres veces mayor que las mujeres sin DM2. Deberían implementarse estrategias de tratamiento en las mujeres con esta condición.

© 2019 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Gender differences in the mortality of people with type 2 diabetes: Asturias Study 2018

### A B S T R A C T

**Objective:** To investigate the influence of gender on mortality according to the presence or absence of type 2 diabetes mellitus (DM2) and other cardiovascular risk factors in the Asturias Study cohort.

**Method:** The Asturias Study (started in 1998) is an observational, prospective cohort study of a representative sample of a population of Asturias aged 30-75 years. The population was divided into groups according to the presence or absence of DM2 and according to gender to assess control of cardiovascular risk factors. In addition, aware of the vital status of the cohort 18 years after the beginning of the study, we analyzed differences in causes of mortality according to the previous categories.

**Results:** In 1998, 1034 people started the study, 561 women (54.25%) and 473 men (45.75%). Of these, 131 (12.66%) had diabetes (75 men and 56 women). The women with T2D presented a hazard ratio (HR) for total mortality of 1.64 (95% confidence interval [95%CI]: .97-2.77), which was 1.63 (95%CI: 1.07-2.50) for the men and, for cardiovascular mortality, 3.06 (95%CI: 1.44-6.47) for the females, versus 1.49 (95%CI: 0.64-3.46) for the males. The mortality rate for people with T2D of both sexes was higher than for people without T2D.

#### Keywords:

Type 2 diabetes

Cardiovascular disease

Epidemiology

Gender differences

\* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: [jessiaresb@gmail.com](mailto:jessiaresb@gmail.com) (J. Ares Blanco).

<https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2019.02.014>

0213-9111/© 2019 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Conclusions:** Women with T2D have a risk more than three times higher than women without diabetes of dying from cardiovascular causes. We should implement treatment strategies in women with this condition.

© 2019 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Las mujeres con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) tienen un mayor riesgo de padecer una enfermedad arterial coronaria que los hombres con la misma condición. Las mujeres a partir de los 48 años y los varones a partir de los 41 años de edad con DM2 tienen un 20% más de incremento en el riesgo a 10 años de sufrir un infarto de miocardio, un ictus o la muerte. Estos eventos ocurren aproximadamente 15 años antes en las personas con diabetes que en aquellas que no padecen esta enfermedad<sup>1</sup>.

La tasa de mortalidad por causa cardiovascular en las mujeres con diabetes se ha ido incrementando en la última década, al contrario de lo que ha ocurrido en la población no diabética y en los hombres con diabetes. No se conoce la razón principal de esta diferencia, pero suele atribuirse, al menos en parte, al peor control glucémico conseguido en este subgrupo de población<sup>2-5</sup>. Otras razones posibles son la presencia de enfermedad coronaria más extensa, trastornos hormonales, menopausia precoz, isquemia silente o síntomas atípicos (más frecuentes en el sexo femenino)<sup>6</sup>.

Se conoce desde hace varios años que las mujeres con diabetes tienen un riesgo particularmente elevado de desarrollar complicaciones cardiovasculares. En 1974, Kannel et al.<sup>7</sup> demostraron que las mujeres con diabetes tienen dos y tres veces más riesgo de complicaciones cardiovasculares y mortalidad comparadas con mujeres y hombres sin diabetes, respectivamente, y que el riesgo de insuficiencia cardíaca en las mujeres con diabetes es de cuatro a seis veces más alto que en las mujeres sin diabetes<sup>7-9</sup>. Dado que las mujeres generalmente desarrollan enfermedades cardiovasculares más tarde que los hombres, el riesgo relativo ajustado por la edad es más elevado en las mujeres que en los hombres, pero hay evidencia que sugiere que la diabetes confiere un mayor riesgo absoluto en ellas, independientemente del tipo de diabetes<sup>10,11</sup>.

En 2015, Peters et al.<sup>10</sup> publicaron una revisión en la que se apuntaba que existen diferencias en el comportamiento de la enfermedad según el sexo, que indicarían el exceso de riesgo cardiovascular relacionado con la diabetes en las mujeres. Parece desempeñar un papel crucial el peor control de los factores de riesgo cardiovascular en las mujeres que en los hombres en el periodo pre-diabetes, así como el hecho de que tengan que ganar más peso que los hombres (y así tener un índice de masa corporal [IMC] más alto) para desarrollar diabetes.

No obstante, en la literatura se sigue planteando una disyuntiva acerca de la influencia de los factores psicosociales en las desigualdades cardiovasculares<sup>12,13</sup>.

Además, después de un evento cardiovascular como un infarto agudo de miocardio o una insuficiencia cardíaca, y a pesar de los progresos terapéuticos al respecto, el pronóstico es peor en las mujeres con diabetes que en aquellas sin diabetes, aunque el pronóstico para mujeres y hombres con diabetes es similar<sup>14</sup>.

El objetivo de este estudio es investigar la influencia del sexo en la mortalidad según la presencia o ausencia de DM2 y otros factores de riesgo cardiovascular en la cohorte del Estudio Asturias.

## Método

### *El Estudio Asturias*

El Estudio Asturias es un estudio de cohortes prospectivo realizado para evaluar la prevalencia de DM2 y otros factores de riesgo cardiovascular, cuyo marco es la población de Asturias (España). La primera fase se llevó a cabo en 1998-1999, con el objetivo de determinar la prevalencia de DM2 (tanto diagnosticada como no diagnosticada). Asturias tiene una población aproximada de un millón de personas, en su mayoría de raza blanca. Más de la mitad de la población vive en áreas urbanas. Se aplicó un procedimiento de muestreo por conglomerados bietápico. Primero se seleccionaron 15 de las 75 zonas básicas de Asturias para su análisis. En segundo lugar, se seleccionaron muestras aleatorias estratificadas por edad y sexo de personas adultas de 30 a 75 años de cada área<sup>15</sup>. Los/las participantes fueron seleccionados al azar de la población general. La muestra resultante incluyó 1875 personas, de las cuales fueron excluidas 87 debido a criterios preespecificados (p. ej., diabetes tipo 1, embarazo, enfermedad grave, hospitalización, tratamiento con fármacos hiperglucemiantes) y 162 por falta de datos de contacto. La muestra final consistió en 1626 personas, pero solo participaron 1034 (tasa de respuesta del 63,6%).

El Comité de Ética del Sistema de Salud del Principado de Asturias aprobó el estudio y todos los participantes dieron su consentimiento informado escrito.

### *Mediciones*

Se realizó una encuesta de salud a los sujetos de la muestra para recopilar información relevante, que incluyó datos demográficos, tabaquismo, actividad física, estado socioeconómico y antecedentes familiares de DM2. Los factores de riesgo cardiovascular se evaluaron utilizando métodos estandarizados basados en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>16</sup>.

Se midieron la altura y el peso, y se calculó el IMC (peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros). La presión arterial se determinó con un esfigmomanómetro digital (OMROM MX3, OMROM Healthcare, Tokio, Japón).

Se realizó una prueba de sobrecarga oral de glucosa a todas las personas sin diabetes previamente conocida. También se hicieron mediciones de las concentraciones de colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (ecuación de Friedewald) y hemoglobina glucosilada (HbA1c) (cromatografía líquida de alta potencia). Las medidas japonesas iniciales de HbA1c se estandarizaron según los valores de la International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) (Japanese Diabetes Society HbA1c = 0,927 [IFCC HbA1c] + 1,73).

### *Criterios diagnósticos*

Se dividió a los pacientes en dos grupos en función de si padecían o no DM2. La diabetes se definió según el diagnóstico médico informado o por el uso de medicamentos antidiabéticos. Se utilizaron los criterios de la American Diabetes Association (ADA) publicados

en 2018 para definir la presencia de diabetes ( $\geq 126$  mg/dl [ $\geq 7,0$  mmol/l] en ayunas,  $\geq 200$  mg/dl [ $\geq 11,1$  mmol] 12 horas después de la carga de glucosa, o HbA1c  $\geq 6,5\%$ ). El porcentaje de grasa corporal se calculó aplicando la ecuación predictiva de la Clínica Universitaria de Navarra (CUN-BAE: *body adiposity estimator*)<sup>17</sup>.

### Seguimiento y mortalidad

En diciembre de 2016 se actualizó el estado vital de la cohorte inicial (estudiada en 1998-1999). Las muertes se registraron según los datos de la tarjeta sanitaria del Principado de Asturias. La causa de la muerte fue determinada por nuestro registro de mortalidad. Todas las muertes se codificaron de acuerdo con la clasificación ICD-10 (OMS). Los códigos I00-I99 (enfermedades cardiovasculares) y R96 (muerte súbita, causa desconocida) se consideran como mortalidad de causa cardiovascular porque, en general, la muerte súbita se debe a una enfermedad cardiovascular<sup>18</sup>.

### Análisis estadístico

Todos los cálculos se realizaron con SPSS 21.0. Los valores de p informados se basan en una prueba de dos colas con un límite de significación estadística  $<0,05$ .

#### 1) Análisis de mortalidad:

La evaluación del riesgo de muerte según la presencia o ausencia de DM2 se realizó clasificando a las personas incluidas en el registro de mortalidad en dos grupos, de acuerdo con los resultados analíticos durante el primer estudio (utilizando los criterios ADA 2018). Se calcularon los años-persona de seguimiento para cada grupo, así como el número de eventos (muertes), calculando las tasas de mortalidad por cada 1000 habitantes-año (con sus intervalos de confianza del 95% [IC95%]).

A continuación, utilizando como variable dependiente la presencia de DM2, se construyó un modelo de regresión de Cox para analizar las curvas de impacto acumuladas y las *hazard ratios* (HR) correspondientes de muerte (por todas las causas y específicas de mortalidad cardiovascular) mediante el sistema de pasos sucesivos, para comprobar las variables asociadas y evitar posibles factores de confusión. Inicialmente, en el modelo se incluyeron las variables independientes edad y sexo; en un

segundo modelo se incluyeron otras variables independientes que habían mostrado una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Se introdujeron como variables cuantitativas la edad, la tasa de filtrado glomerular estimada, el IMC y el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, y como variables dicotómicas se consideraron el sexo, los antecedentes de enfermedad cardiovascular, el antecedente de hipertensión arterial conocida y el tabaquismo. Se establecieron grupos separados según el sexo, y se calcularon las HR para mortalidad por todas las causas y para mortalidad específica tanto en hombres como en mujeres.

#### 2) Diferencias en el control de los factores de riesgo cardiovascular según el sexo:

Tras determinar cuáles eran las variables que se asociaban con un incremento de la mortalidad de manera independiente por análisis de regresión univariante, se comparó la diferencia entre ellas según el sexo con la prueba de comparación de medias t de Student.

Para comprobar la existencia de asociaciones se utilizaron pruebas de comparación de proporciones (ji al cuadrado) y de medias (t de Student y ANOVA).

## Resultados

### Características basales

La cohorte del Estudio Asturias constó de 1034 individuos, de los cuales el 58,7% tenían normoglucemia, el 28,1% prediabetes, el 4,6% diabetes conocida y el 9,6% diabetes de reciente diagnóstico. Al inicio del estudio, 48 personas refirieron padecer diabetes (28 hombres y 20 mujeres), y durante el estudio se diagnosticó a 83 personas más (47 varones y 36 mujeres). En total, 131 personas (12,66%) padecían diabetes (75 varones y 56 mujeres).

Los individuos con diabetes tenían significativamente mayor edad, eran varones en su mayoría, no fumadores, referían no hacer ejercicio y presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular, triglicéridos más elevados, mayor porcentaje de grasa corporal y una tasa de filtrado glomerular menor, en comparación con los individuos de los otros grupos (tabla 1). Entre las diferencias analíticas apreciadas según el sexo destacan la edad más elevada, el mayor porcentaje de grasa corporal y la mayor presencia

**Tabla 1**

Parámetros de riesgo cardiovascular y metabólicos de acuerdo con la presencia o ausencia de diabetes durante la primera fase del estudio (1998-1999)

Categoría	No DM2		DM2		Valor estadístico diferencias DM2 vs. no DM2	
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	p mujeres	p hombres
Número	505	398	56	75	0,003	0,003
Edad (años)	51,9 $\pm$ 13,3	51,6 $\pm$ 12,8	64,6 $\pm$ 11,3	61,9 $\pm$ 9,7	0,001	0,001
Fumadores	94 (18,7%)	148 (61,2%)	3 (5,4%)	26 (35,1%)	0,733	0,321
ECV previa	7 (1,4%)	24 (6%)	8 (14,3%)	10 (13,3%)	0,001	0,309
HTA conocida	96 (19%)	79 (19,8%)	25 (44,6%)	27 (36,5%)	0,368	0,897
Grasa corporal estimada (%)	39,0 $\pm$ 6,4	28,1 $\pm$ 5,2	44,7 $\pm$ 5,4	31,3 $\pm$ 5,2	0,001	0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,0 $\pm$ 4,9	27,5 $\pm$ 3,8	30,9 $\pm$ 5,9	29,6 $\pm$ 4,5	0,001	0,005
PAS (mmHg)	128,8 $\pm$ 20,5	134,9 $\pm$ 20,5	153,5 $\pm$ 25	152,5 $\pm$ 19,1	0,001	0,001
PAD (mmHg)	80,5 $\pm$ 12,9	85,2 $\pm$ 13,3	90,7 $\pm$ 12,8	91,8 $\pm$ 12,5	0,001	0,001
Colesterol total (mg/dl)	228,7 $\pm$ 42	227,0 $\pm$ 41,7	236,5 $\pm$ 38	240,7 $\pm$ 79,4	0,159	0,017
C-HDL (mg/dl)	62 $\pm$ 14,1	50,6 $\pm$ 11,3	53,7 $\pm$ 13,8	50,2 $\pm$ 13,5	0,001	0,385
C-LDL (mg/dl)	147,2 $\pm$ 37,6	151,6 $\pm$ 37,2	151,5 $\pm$ 32,3	153,2 $\pm$ 34,6	0,092	0,582
TG (mg/dl)	99,3 $\pm$ 56	127,9 $\pm$ 76,1	156,2 $\pm$ 70,2	260,6 $\pm$ 94,0	0,001	0,006
FGE (ml/min)	93,8 $\pm$ 10,1	62,5 $\pm$ 12,5	84,3 $\pm$ 9,7	58,2 $\pm$ 14,2	0,001	0,007
Glucemia basal (mg/dl)	92,8 $\pm$ 9,6	96,8 $\pm$ 10,3	140,2 $\pm$ 47,8	139 $\pm$ 41,1	0,001	0,001
HbA1c (%)	5,11 $\pm$ 0,5	5,2 $\pm$ 0,46	6,7 $\pm$ 1,4	6,4 $\pm$ 1,5	0,001	0,001

C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; FGE: filtrado glomerular estimado; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TG: triglicéridos.

Los valores expresan la media  $\pm$  desviación estándar o el número (porcentaje).

**Tabla 2**  
Diferencias entre personas con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) y personas con normoglucemia categorizadas según el sexo, ajustado por edad y por multivariante (media DM2 – media normoglucemia)

Categorías	Diferencia media ajustada por edad		Diferencia media ajustada por multivariante <sup>a</sup>	
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres
PAS (mmHg)	14,83 (9,53-20,12)	11,21 (6,34-5,58)	14,46 (9,24-19,6)	9,95 (5,38-14,52)
Colesterol total (mg/dl)	7,32 (3,81-18,46)	12,53 (0,32-25,34)	7,71 (3,03-18,45)	14,88 (2,69-27,06)
C-HDL (mg/dl)	-8,19 (-12,25- -4,14)	-1,35 (-1,7-4,39)	-6,9 (-10,9- -2,9)	-1,34 (-4,4-1,71)
C-LDL (mg/dl)	8,06 (-2,01-18,31)	0,49 (-9,23-10,22)	8,42 (1,38-18,2)	2,58 (-6,62-11,78)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	2,55 (1,16-3,95)	1,53 (0,5-2,55)	2,25 (0,87-3,36)	1,47 (0,46-2,49)

C-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica.

<sup>a</sup> Previamente ajustado por edad, enfermedad cardiovascular previa, tabaquismo, antecedente de hipertensión arterial, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, filtrado glomerular estimado e índice de masa corporal. Los valores expresan la diferencia de medias (entre paréntesis el intervalo de confianza del 95%).

**Tabla 3**  
Características epidemiológicas y tasa de mortalidad por grupos según presencia o ausencia de diabetes *mellitus* tipo 2 y total

	No DM2			DM2			Muestra total		
	Mujeres	Hombres	Total	Mujeres	Hombres	Total	Mujeres	Hombres	Total
Número total	505	398	903	56	75	131	561	473	1034
Fallecidos	67	75	142	26	36	62	93	111	204
Fallecidos/1000 personas-año (IC95%)	7,37 (5,7-9,4)	10,3 (8,1-13,0)	8,7 (7,4-10,3)	25,8 (16,8-37,8)	26,7 (18,7-36,9)	26,29 (20,2-33,3)	9,2 (7,4-11,3)	13,0 (10,7-15,7)	10,96 (9,55-12,57)

DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

**Tabla 4**  
Hazard ratios crudas y ajustadas por edad y sexo y por multivariante

	No DM2		DM2		
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Total
HR (IC95%) no ajustada	1	1,48 (1,07-2,06)	4,65 (2,96-7,33)	3,09 (2,08-4,61)	3,82 (2,83-5,15)
HR ajustada por edad (IC95%)	1	1,77 (1,27-2,46)	1,78 (1,11-2,84)	1,66 (1,11-2,48)	1,83 (1,35-2,48)
HR para mortalidad por todas las causas ajustada <sup>a</sup> (IC95%)	1	1,99 (1,01-3,92)	1,66 (1,03-2,65)	1,64 (1,09-2,48)	1,65 (1,21-2,26)
HR para mortalidad por causa cardiovascular ajustada <sup>a</sup> (IC95%)	1	1,24 (0,33-4,66)	3,06 (1,44-6,47)	1,49 (0,64-3,46)	1,69 (1-2,88)
HR para mortalidad por cáncer ajustada <sup>a</sup> (IC95%)	1	5,23 (1,95-14,03)	1,24 (0,39-3,9)	1,92 (1,01-3,67)	1,68 (1-2,93)

DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

<sup>a</sup> Previamente ajustado por edad, enfermedad cardiovascular previa, tabaquismo, antecedente de hipertensión arterial, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, filtrado glomerular estimado e índice de masa corporal.

de enfermedad cardiovascular en las mujeres con diabetes en comparación con aquellas sin diabetes.

Por otra parte, al valorar los datos medios de control de los factores de riesgo cardiovascular divididos por sexos entre personas con DM2 y sin ella, existen diferencias significativas en cuanto al control de la presión arterial y el perfil lipídico. Se observan cifras más altas en las mujeres, tanto de presión arterial sistólica como de IMC y de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad respecto a los hombres; sin embargo, la cifra media de colesterol total es menor en las mujeres (tabla 2). Inicialmente se realizó este análisis únicamente ajustado por edad, pero de igual forma, al añadir otros factores al análisis (enfermedad cardiovascular previa, tabaquismo, antecedente de hipertensión arterial, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, filtrado glomerular estimado e IMC), estas diferencias se modifican mínimamente.

#### Seguimiento y acontecimientos mortales

Durante los 18 años de seguimiento fallecieron 204 (19,8%) personas (93 mujeres y 111 varones). Las causas de muerte fueron de origen cardiovascular en 74 (39 mujeres y 35 varones; 36,3%) y otras en 130 (54 mujeres y 76 varones; 63,7%). Para todo el grupo

de estudio, la tasa bruta de mortalidad por todas las causas fue del 10,96 (IC95%: 9,55-12,57) por 1000 personas-año.

Se calcularon las tasas de mortalidad por subgrupos y se objetivó que la menor tasa se obtenía, como era de esperar, en el grupo de mujeres sin diabetes (7,37, IC95%: 5,7-9,4; frente a 10,3, IC95%: 8,1-13,0 en los hombres). Por ello, se consideró el grupo de mujeres sin diabetes como el de referencia.

Tanto en el grupo de personas con DM2 como en la muestra total, las mujeres tuvieron una tasa de mortalidad menor (tabla 3) que los varones, si bien es cierto que, cuando acontece la DM2, esta diferencia se atenúa y la tasa bruta de mortalidad es de 25,8 (IC95%: 16,8-37,8) en las mujeres y de 26,7 (IC95%: 18,7-36,9) en los hombres.

La HR para la mortalidad por todas las causas en las personas con DM2 en comparación con las normoglucémicas fue de 1,65 (IC95%: 1,21-2,26) en el modelo multivariante y de 1,83 (IC95%: 1,35-2,48) en el modelo ajustado por edad y sexo (tabla 4).

#### Causa de muerte, edad y diferencias de sexo

La HR para mortalidad por todas las causas en las personas con diabetes en comparación con las del grupo con normoglucemia fue similar en ambos sexos (1,63 frente a 1,64). Sin embargo, esta similitud desaparece al desglosar la mortalidad total por sus causas

posibles. En lo que respecta a la mortalidad cardiovascular, la HR en las mujeres con DM2 fue de 3,06 (IC95%: 1,44-6,47), frente a 1,49 (IC95%: 0,64-3,46) en los hombres con la misma condición.

## Discusión

*Mortalidad por todas las causas y específica según sexo y presencia o ausencia de diabetes mellitus tipo 2*

Las diferencias relativas al sexo en cuanto al riesgo de mortalidad cardiovascular en las personas con diabetes ya han sido demostradas previamente en otros estudios<sup>11,19-21</sup>, pero la mayoría no han determinado cómo este exceso de riesgo relativo (el que se aplica entre las personas con diabetes frente a las que no la tienen) se transforma en riesgo absoluto (la incidencia del daño en la población total).

En nuestro estudio se verifica que las mujeres con DM2 tienen un riesgo de mortalidad cardiovascular más de tres veces mayor que las mujeres sin DM2, mientras que en los hombres este riesgo tiene un incremento de 1,5 veces. Al revisar los datos de control de los factores de riesgo cardiovascular en personas con DM2 en comparación con aquellas sin DM2, la diferencia es mayor en las mujeres que en los hombres. Este empeoramiento en el perfil de los factores de riesgo cardiovascular en las mujeres podría explicar las diferencias en la mortalidad cardiovascular, como ha ocurrido en otros estudios diseñados al respecto<sup>22</sup>.

En concordancia con nuestros resultados, un metaanálisis publicado en la revista *The Lancet Diabetes & Endocrinology*<sup>23</sup> demuestra que, tras ajustar por factores cardiovasculares mayores, la presencia de diabetes condiciona casi una duplicación del riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular oclusiva (sobre todo cardiopatía isquémica e ictus isquémico) en los hombres (riesgo relativo: 2,10; IC95%: 1,97-2,24) y se triplica en las mujeres (riesgo relativo: 3,00; IC95%: 2,71-3,33;  $p < 0,001$ ). Estos datos sugieren que el incremento de la mortalidad en las mujeres con diabetes está específicamente asociado a la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, es importante señalar que las tasas absolutas de mortalidad cardiovascular son mayores en los hombres con diabetes que en las mujeres con diabetes, pero las mujeres sin diabetes tienen mucho mejor pronóstico, aunque la diabetes es una característica que confiere un riesgo relativo mayor en las mujeres que en los hombres.

*Sexo, diabetes mellitus tipo 2 y factores de riesgo cardiovascular*

Las mujeres sin diabetes generalmente presentan un mejor control de los factores de riesgo cardiovascular que los hombres, pero este patrón puede invertirse con el deterioro de la tolerancia a la glucosa<sup>4,24</sup>. Las mujeres, pero no los hombres, que progresan desde normogluemia a prediabetes tienen una mayor disfunción endotelial, una presión arterial más elevada y más alteraciones en las vías de la fibrinólisis y la trombosis en comparación con aquellas con normogluemia<sup>25</sup>. Así, el exceso de riesgo cardiovascular relacionado con la diabetes en las mujeres puede no deberse necesariamente a ninguna diferencia de sexo en cuanto a las complicaciones de la diabetes en sí misma, sino ser el resultado de un gran deterioro del control de los factores de riesgo cardiovascular en la transición hacia la diabetes. De hecho, un estudio ha demostrado que los hombres, de media, padecen prediabetes durante 8 años, mientras que las mujeres la presentan durante 10 años antes de progresar a diabetes franca<sup>26</sup>. En consecuencia, las mujeres con diabetes pueden partir ya de un peor perfil cardiovascular que sus homólogos varones antes de comenzar el tratamiento dirigido.

Destaca el dato relacionado con el porcentaje de grasa corporal, significativamente mayor en las mujeres que en los hombres, tanto con diabetes como sin ella. Las mujeres, en general, tienen mayor

capacidad de almacenamiento de grasa subcutánea que los hombres y, ligado a ello, menor depósito de grasa visceral (más dañina). Dado que la capacidad de almacenamiento de grasa subcutánea es menor en los hombres, el exceso de tejido adiposo se coloca más rápidamente en los tejidos viscerales y ectópicos, como el hígado y el músculo esquelético, y por tanto favorece la resistencia a la insulina e interfiere con las vías de señalización de la insulina<sup>27</sup>. Las mujeres necesitan acumular mayor cantidad de adiposidad total y llegar a un IMC mayor que los hombres para completar su almacén de grasa subcutánea y comenzar a depositarla en el tejido visceral y ectópico<sup>27,28</sup>. Esta diferencia de sexo en cuanto a la localización de la grasa corporal (subcutánea en las mujeres y visceral/ectópica en los hombres) y sus cambios metabólicos asociados pueden ser cruciales para explicar la diferencia de la prevalencia de la diabetes según el sexo (menor en las mujeres adultas) y, una vez que la diabetes comienza, la diferente tasa de complicaciones.

En un estudio observacional realizado en mujeres y hombres con y sin diabetes, las ventajas del sexo femenino en cuanto al perfil cardiovascular y la resistencia a la insulina respecto a los hombres disminuían cuando aparecía la diabetes, y las interacciones de sexo y diabetes para la presión diastólica, el plasminógeno tisular, el número de leucocitos y el factor VIII de la coagulación se atenuaban tras ajustar por HOMA-IR y el perímetro de la cintura<sup>29</sup>. Por esto, los autores concluyeron que la influencia adversa de la diabetes en los factores de riesgo cardiovascular se debía, en cierta medida, al mayor grado de adiposidad y de resistencia a la insulina asociado con la diabetes en las mujeres respecto a los hombres. Asimismo, las diferencias según el sexo en los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes pueden ser explicadas, al menos en parte, por un peor perfil cardiovascular<sup>30</sup>: las mujeres que desarrollan diabetes son más propensas a tener obesidad e insulinoresistencia, que deterioran la tolerancia oral a la glucosa. Además, existen diferencias en cuanto al diagnóstico y el tratamiento de su diabetes, como diagnóstico tardío, menor soporte diagnóstico y terapéutico, y menor adherencia terapéutica en mujeres, que serían razones predominantes de las complicaciones diabéticas<sup>31</sup>.

*Desigualdades de sexo en la diabetes mellitus tipo 2*

Los estudios han demostrado que, en las mujeres, cuanto más baja es la posición socioeconómica, mayor es la probabilidad de presentar DM2, peor es el control de la enfermedad y mayor es la frecuencia de complicaciones<sup>32-34</sup>. Una explicación a estas desigualdades, al menos parcial, sería que la prevalencia de algunos factores de riesgo, como la obesidad y el sedentarismo, es más elevada en las mujeres de baja posición socioeconómica. Por otra parte, a estos factores de riesgo habría que añadir los psicosociales y las condiciones de vida (construcción subjetiva de la enfermedad, inserción laboral, estrés o manejo de los vínculos, entre otros), que han sido escasamente estudiados, en especial desde un enfoque de género.

De esta manera, el hecho de que las mujeres tengan una mayor implicación, en comparación con los hombres, en la planificación de las tareas del hogar, doble carga de trabajo, subordinación en la toma de decisiones, mayor precariedad laboral y menor apoyo social para sus cuidados<sup>35</sup>, puede condicionar negativamente su alimentación y limitar sus posibilidades de realizar cualquier actividad física, lo que favorece la obesidad y el riesgo de DM2.

Parece claro que la diabetes es un factor de riesgo importante en las mujeres debido a que atenúa la protección cardiovascular que se asocia al sexo femenino en la población general. Tanto las modificaciones del estilo de vida como la intensificación del tratamiento médico son cruciales para corregir estos factores de riesgo cardiovascular y así prevenir complicaciones en las mujeres con diabetes, y para reducir las recurrencias en las mujeres con enfermedad vascular.

Es necesario realizar más estudios para entender los mecanismos involucrados y poder diseñar estrategias de prevención más eficaces.

#### Fortalezas y debilidades del estudio

Entre las ventajas del estudio destacan:

- Ser de base poblacional, con diseño prospectivo y de cohortes.
- La muestra es representativa de la población general de toda una provincia, incluyendo áreas tanto rurales como urbanas.
- El estatus vital fue confirmado en el 100% de la cohorte gracias a la ayuda del responsable del Registro de Mortalidad del Principado de Asturias.

La principal limitación del estudio es el relativamente bajo número de participantes, lo que condiciona un bajo número de fallecimientos. No obstante, debido al largo tiempo de seguimiento hemos podido extraer conclusiones con un poder estadístico significativo, lo cual muestra una correlación con la clínica bastante interesante. Una cohorte de mayor tamaño, o bien un tiempo de seguimiento más largo, podrían proporcionar mayor precisión a los resultados.

Otra de las limitaciones del estudio es que no tenemos datos de seguimiento evolutivo, por lo que, con la variabilidad que presentan algunos parámetros a lo largo de la vida, las conclusiones extraídas en cuanto a mortalidad tienen que ser interpretadas de forma cautelosa.

#### Editor responsable del artículo

Carlos Álvarez-Dardet.

#### Declaración de transparencia

La autora principal (garante responsable del manuscrito) afirma que este manuscrito es un reporte honesto, preciso y transparente del estudio que se remite a GACETA SANITARIA, que no se han omitido aspectos importantes del estudio, y que las discrepancias del estudio según lo previsto (y, si son relevantes, registradas) se han explicado.

#### ¿Qué se sabe sobre el tema?

Conocemos que la diabetes presenta en la mujer un riesgo cardiovascular relativo frente a las mujeres no diabéticas más elevado que en los varones. En principio se pensó que era debido a un exceso de factores de riesgo cardiovascular en la mujer, pero posteriormente se ha constatado que la situación es más compleja.

#### ¿Qué aporta el estudio realizado a la literatura?

Existen pocos estudios con seguimiento a tan largo plazo en nuestro país que confirmen que la mujer con diabetes, frente a la normoglucémica, presenta un gran incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular, superior al del varón.

#### Contribuciones de autoría

Todos/as los/las autores/as contribuyeron en el diseño, el análisis y la interpretación de los resultados, y en la redacción y la

revisión crítica del artículo. J. Ares, P. Botas, P. Morales y S. Valdés han contribuido en la obtención de los datos. El análisis y la interpretación de los resultados los han llevado a cabo principalmente J. Ares y S. Valdés. La revisión crítica del artículo ha sido contribución principal de E. Delgado, E. Menéndez-Torre y S. Valdés. Todas las personas firmantes han aprobado la versión final del artículo.

#### Agradecimientos

Agradecemos a todos los voluntarios que han participado en el estudio, sin cuya ayuda no habría sido posible realizarlo. Agradecemos también a los equipos de atención primaria, Ismael Huerta, Shura Rozada, el Registro de Mortalidad del Principado de Asturias (especialmente al Dr. José Ramón Quirós) y el Grupo de Endocrinología del Principado de Asturias. Damos las gracias también a la Fundación para la Investigación y la Innovación Biosanitaria en Asturias (FINBA), en especial al grupo ENDO (Endocrinología, Nutrición, Diabetes y Obesidad) dentro de ella, y a la SADENO (Sociedad Asturiana de Endocrinología, Nutrición y Obesidad).

#### Financiación

Este trabajo ha sido financiado por una beca del Fondo de Investigación Sanitaria (98/0462) y becas de la Consejería de Salud del Principado de Asturias. Laboratorios Sanofi donó 10.000 € en 2010 y 2016 para llevar a cabo el trabajo de campo.

#### Conflictos de intereses

Ninguno.

#### Bibliografía

1. Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368:29–36.
2. Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, et al. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:514–20.
3. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, et al. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care*. 2004;27:2898–904.
4. 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.
5. Nilsson PM, Theobald H, Journath G, et al. Gender differences in risk factor control and treatment profile in diabetes: a study in 229 Swedish primary health care centres. *Scand J Prim Health Care*. 2004;22:27–31.
6. Solimene MC. Coronary heart disease in women: a challenge for the 21st century. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65:99–106.
7. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974;34:29–34.
8. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, et al. Morbidity and mortality in diabetes in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes*. 1974;23:105–11.
9. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979;241:2035–8.
10. Peters SAE, Huxley RR, Sattar N, et al. Sex differences in the excess risk of cardiovascular diseases associated with type 2 diabetes: potential explanations and clinical implications. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2015;9:36.
11. Peters SAE, 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.
12. Elovainio M, Ferrie JE, Singh-Manoux A, et al. Socioeconomic differences in cardiometabolic factors: social causation or health-related selection? Evidence from the Whitehall II Cohort Study, 1991–2004. *Am J Epidemiol*. 2011;174:779–89.
13. Orth-Gomér K, Schneiderman N, Vaccarino V, et al., editores. *Psychosocial stress and cardiovascular disease in women*. Cham: Springer International Publishing; 2015.
14. Johansson I, Dahlström U, Edner M, et al. Risk factors, treatment and prognosis in men and women with heart failure with and without diabetes. *Heart*. 2015;101:1139–48.
15. Botas Cervero P, Delgado Álvarez E, Castaño Fernández G, et al. Prevalencia de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa en población entre 30 y 75 años en Asturias, España. *Rev Clin Esp*. 2002;202:421–7.

16. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. World Health Organ Tech Rep Ser. 1980;646:1-80.
17. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Catalán V, et al. Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care*. 2012;35:383-8.
18. Kannel WB, Plehn JF, Cupples LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *Am Heart J*. 1988;115:869-75.
19. Emerging Risk Factors Collaboration Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-22.
20. Bragg F, Holmes MV, Iona A, et al. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China. *JAMA*. 2017;317:280.
21. Lind M, García-Rodríguez LA, Booth GL, et al. Mortality trends in patients with and without diabetes in Ontario, Canada and the UK from 1996 to 2009: a population-based study. *Diabetologia*. 2013;56:2601-8.
22. Wakabayashi I. Gender differences in cardiovascular risk factors in patients with coronary artery disease and those with type 2 diabetes. *J Thorac Dis*. 2017;9:E503-6.
23. Gnatiuc L, Herrington W, Halsey J, et al. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:538-46.
24. Peters SAE, 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.
25. Donahue RP, Rejman K, Rafalson LB, et al. Sex differences in endothelial function markers before conversion to pre-diabetes: does the clock start ticking earlier among women? The Western New York Study. *Diabetes Care*. 2007;30:354-9.
26. Bertram MY, Vos T. Quantifying the duration of pre-diabetes. *Aust N Z J Public Health*. 2010;34:311-4.
27. Sattar N, Gill JMR. Type 2 diabetes in migrant south Asians: mechanisms, mitigation, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:1004-16.
28. Sattar N. Gender aspects in type 2 diabetes mellitus and cardiometabolic risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27:501-7.
29. Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, 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.
30. Andreotti F, Marchese N. Women and coronary disease. *Heart*. 2008;94:108-16.
31. Seghieri G, Policardo L, Anichini R, et al. The effect of sex and gender on diabetic complications. *Curr Diabetes Rev*. 2017;13:148-60.
32. Robbins JM, Vaccarino V, Zhang H, et al. Socioeconomic status and type 2 diabetes in African American and non-Hispanic white women and men: evidence from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Public Health*. 2001;91:76-83.
33. Larranaga I, Arteagoitia JM, Rodríguez JL, et al. Socio-economic inequalities in the prevalence of type 2 diabetes, cardiovascular risk factors and chronic diabetic complications in the Basque Country, Spain. *Diabet Med*. 2005;22:1047-53.
34. Tang M, Chen Y, Krewski D. Gender-related differences in the association between socioeconomic status and self-reported diabetes. *Int J Epidemiol*. 2003;32:381-5.
35. Escolar Pujolar A. Determinantes sociales frente a estilos de vida en la diabetes mellitus de tipo 2 en Andalucía: ¿la dificultad para llegar a fin de mes o la obesidad? *Gac Sanit*. 2009;23:427-32.