
Análisis crítico por expertos de trabajos seleccionados

Enfermedades metabólicas y complicaciones asociadas: un asunto de sexo y género

Metabolic diseases and associated complications: sex and gender matter

A. Kautzky-Willer y A. Handisuya

European Journal of Clinical Investigation 2009; 39(8):631-648.

Antecedentes

Los clínicos y profesionales de la salud poseen el creciente desafío de comprender y considerar las diferentes necesidades en la salud de las mujeres y los hombres. El aumento de la conciencia de género y la expansión de la ciencia de la medicina de género afectará más y más la clínica práctica. En este trabajo se revisan aspectos específicos de género en los desórdenes metabólicos y las complicaciones relacionadas, que representan una creciente carga en este siglo y un enorme desafío para la salud pública.

Diseño

Existe evidencia creciente en las diferencias de género relacionadas a los factores de riesgo, manifestaciones clínicas y secuelas de la obesidad y la diabetes, como así también un creciente conocimiento sobre la forma diferente en que se afecta en mujeres y hombres la prevención, detección y terapia de las enfermedades.

Resultados

Algunos aspectos específicos de género, especialmente aquellos que se refieren a la enfermedad cardiovascular, han sido estudiados en detalle, pero para muchas complicaciones, falta el análisis de resultados en

forma sexo dependiente, que tanto en ensayos clínicos como en la ciencia básica han sido poco considerados. Tanto las alteraciones del metabolismo de glucosa y de lípidos como la desregulación del balance energético y de la distribución corporal de grasa tienen un gran impacto en la salud a través de cambios neuroendocrinos y en cambios proinflamatorios que deterioran el curso de enfermedades causando especial daño en las mujeres. Las enfermedades metabólicas afectan en forma dramática la vida de hombres y mujeres desde la infancia hasta la vejez, y constituyen un desafío para la mujer durante la gestación. Cobra relevancia el impacto que trae aparejado el período intrauterino y las implicancias de la programación fetal a lo largo de la vida del individuo.

Conclusiones

La iniciación de estudios prospectivos considerando el impacto de género como resultado primario, y de investigaciones que evalúen la relevancia de género en los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades crónicas serán de ayuda para mejorar el cuidado de los pacientes e implementar en un futuro programas de prevención y recomendaciones clínicas basadas en evidencias género-específicas.

Revisión del artículo

María Cristina Faingold

*Servicio de Endocrinología de la Unidad Asistencial Por Más Salud Dr. César Milstein
(Ex Hospital Francés)*

En esta interesante publicación, los autores hacen una revisión sobre la relación entre las diferencias de género y la patofisiología, presentación del cuadro clínico, terapéutica y complicaciones de los desórdenes metabólicos.

Hacen referencia a que, recientemente, el Comité del Parlamento Europeo recomendó incluir las diferencias de género en el planeamiento de las políticas de Salud. Refieren que en el pasado, muchos de los estudios epidemiológicos se realizaron en hombres y sus

resultados fueron “simplemente” aplicados a las mujeres, sin tener en cuenta las probables diferencias entre ambos sexos.

A pesar de que no existen diferencias evidentes de prevalencia de diabetes entre ambos sexos, el número de mujeres con diabetes (10%) y su precursor, la tolerancia alterada a la glucosa (TAG) (20%), es ligeramente superior en mujeres. Por otro lado, la glucemia alterada de ayunas (GAA) es más prevalente en hombres.

Uno de los factores que incrementan de manera

importante la TAG es, sin lugar a dudas, la obesidad, definida ésta como un incremento del índice de masa corporal (IMC) $>30 \text{ kg/m}^2$. Entre el 7 y el 36% de las mujeres y entre el 5 y el 23% de los hombres presentan un IMC $>30\%$. Por lo tanto, la obesidad parece ser un factor prominente en el desarrollo de diabetes, más frecuente en las mujeres que en los hombres.

Asimismo, los niveles en el rango superior de normalidad o ligeramente elevados de glucemia están asociados con un riesgo incrementado de aterosclerosis temprana en las mujeres.

El síndrome metabólico (SM), definido siguiendo los criterios del NCEP-ATP III, resultó ser más eficaz para predecir diabetes en las mujeres que en los hombres, y la hiperglucemia y la obesidad central son los factores de riesgo más importantes. Si se toman en cuenta los criterios de la OMS para definir SM, la correlación fue superior para riesgo cardiovascular en mujeres, y esto quizás se deba a que la OMS incluye la TAG para su diagnóstico. Se sabe también que las mujeres con diabetes manifiesta tienen glucemias posprandiales más elevadas que los hombres (consistentes con la mayor prevalencia de TAG) y esta última condición está asociada con incremento del estrés oxidativo y riesgo cardiovascular elevado.

Las mujeres, en general, son más sedentarias que los hombres y esto podría contribuir al incremento de la prevalencia de sobrepeso, obesidad e insulinoresistencia observado en ellas. La evidencia, de todas formas, avala que los hombres con GAA o tolerancia normal a la glucosa tienen una mayor insulinoresistencia que las mujeres con niveles comparables de tolerancia a la glucosa. Por el contrario, las mujeres presentan en forma más frecuente TAG aislada, caracterizada ésta por una disminución de la secreción tanto temprana como tardía de insulina. Las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional (DG) también demuestran una disminución de la capacidad secretoria pancreática, que les hace difícil compensar la insulinoresistencia característica del embarazo.

Existen además factores de riesgo asociados al sexo que predisponen al desarrollo de diabetes, como ser la poliquistosis ovárica (SOP), el antecedente de DG, haber tenido un niño de más de 4000 g.

Además del incremento de la prevalencia de diabetes, también se han descrito diferencias de respuesta a algunos medicamentos, de acuerdo con el sexo. Por ejemplo, la metformina resultó ser más efectiva para prevenir la progresión a diabetes en hombres jóvenes obesos y la acarbosa resultó ser más efectiva en las mujeres no obesas mayores.

Recientemente se demostró una pronunciada inhabilidad de las mujeres de controlar sus deseos de

comer, comparadas con los hombres, lo que sugiere que las mujeres son más propensas que los hombres a comer en forma compulsiva-emocional y, cuando hacen dieta, muestran un menor descenso de peso que los hombres. Por lo anterior, sería interesante incorporar “terapias específicas” para el desarrollo de programas de prevención en el “mundo real”.

Las diferencias del metabolismo de la glucosa y lipídico presentes en ambos sexos pueden ser, en parte, atribuidas a las hormonas sexuales. Los niveles elevados de testosterona parecieran proteger al hombre contra alteraciones del metabolismo glucídico, pero en la mujer se asocian con mayor riesgo de diabetes. El déficit de estrógenos incrementa la insulinoresistencia en el hombre y la glucemia de ayunas en la mujer posmenopáusicas. La disparidad de respuesta observada en ambos sexos podría ser ocasionada por diferencias en la cantidad y distribución de los receptores de hormonas sexuales. Los receptores androgénicos juegan un papel más importante en la grasa visceral y los estrogénicos, en la subcutánea, esto puede afectar la diferente distribución del tejido graso de ambos sexos y potencialmente también la secreción de adipocinas y citoquinas. Se han demostrado niveles circulantes más elevados de leptina, adiponectina y omentina en las mujeres, lo que tiene un papel importante en la regulación del metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Las citoquinas inflamatorias como el plasminógeno, el PAI-1 y la proteína C reactiva, también estarían más elevadas en la mujer.

Con respecto a las complicaciones diabéticas, también existe una gran cantidad de evidencia a favor del efecto protector del sexo femenino en el desarrollo y la progresión de la nefropatía no diabética, no así de la diabética. Esta diferencia probablemente se deba a una mayor asociación de hiperuricemia en la mujer.

El riesgo relativo de muerte por enfermedad cardiovascular es mayor en la mujer que en el hombre en presencia de diabetes. Tanto la diabetes como los estadios prediabéticos parecen borrar el efecto “protector” de los estrógenos. La hipertensión también parece ser un factor de riesgo más importante en la mujer. El accidente cerebrovascular parece también ser más grave en la mujer y se ha demostrado una mayor readmisión hospitalaria en comparación con los hombres.

El embarazo representa sin lugar a dudas la más obvia diferencia biológica dependiente del sexo. El embarazo plantea una situación prodiabetogénica fisiológica, asociado a una disminución de la sensibilidad a la insulina durante la segunda mitad de la gestación en todas las mujeres. La diabetes gestacional se manifiesta, si la mujer no puede compensar esta disminución de la sensibilidad, en forma adecuada mediante el aumento de la secreción de insulina. El embarazo es además una

situación de aumento de la inflamación subclínica, ocasionado por el aumento concomitante de la grasa corporal. La “programación” de la distribución grasa podría comenzar en etapas muy tempranas de la gestación. Por lo tanto, además de los factores genéticos predisponentes para el desarrollo de diabetes, la “programación fetal” es un determinante mayor del desarrollo de TAG y obesidad en la descendencia de estas mujeres. También parece haber una diferencia en la susceptibilidad de los fetos de acuerdo con el sexo: los fetos del sexo femenino son más proclives a ser afectados por la “programación” ocasionada por la hiperglucemia materna.

Los mecanismos que relacionan un medio intrauterino adverso y el desarrollo de enfermedades crónicas más tarde en la vida son aún desconocidos y representan un interesante tópico de investigación.

La prevalencia de malformaciones también difiere entre ambos sexos, lo que refleja una potencial vulnerabilidad diferente en la fase de blastogénesis (sexo femenino) y organogénesis (sexo masculino). En general,

los fetos del sexo masculino están asociados a mayor frecuencia de muerte perinatal. La diferencia en morbi-mortalidad entre ambos sexos parece persistir a lo largo de la infancia y adolescencia. La aparición de sobrepeso acontece a edades más tempranas en las niñas que en los varones (5 *versus* 8 años). También se ha demostrado que en los jóvenes con antecedentes de diabetes familiar, la aparición de esta enfermedad se produjo a edades más tempranas si los niños habían estado expuestos a hiperglucemia intraútero. Finalmente, más niñas que niños tienen diabetes tipo 2 y se la diagnostica a edades más tempranas que en los varones.

Por todo lo anterior, se hace necesaria la realización de estudios de seguimiento a largo plazo para evaluar el impacto del sexo como evento primario. De la misma forma, se requiere de estudios que avalen políticas de alarma que incluyan el “género” como factor de variación, para realizar las recomendaciones clínicas pertinentes basadas en la evidencia.

Revisión del artículo

Dra. Verónica White, Laboratorio de Reproducción y Metabolismo CEFYBO-CONICET. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

En este interesante trabajo de revisión, los autores destacan el vínculo entre las enfermedades metabólicas y las diferencias de género. Las enfermedades metabólicas cobran relevancia mundial, dada su alta incidencia y los trastornos que ocasionan en los individuos, su descendencia y en los sistemas de salud. De acuerdo con las necesidades del mercado, la economía mundial ha incrementado la producción de elementos paliativos de los mencionados trastornos metabólicos. Es así como la industria alimenticia ha desarrollado productos bajos en grasas y en hidratos de carbono, ricos en fibras y otros componentes que disminuyen la colesterolemia y las lipidemias en general. Por otro lado, hay una inversión cada vez mayor en campañas de concientización acerca de la calidad de la comida y la bebida, y de la necesidad de hacer ejercicio y disminuir el sedentarismo. La industria farmacológica ha aportado con la producción de diversas clases de drogas hipolipidémicas e hipoglucémicas. Se elaboran, además, alimentos, drogas y terapias tendientes a paliar o prevenir la obesidad, el síndrome metabólico, la diabetes y otras enfermedades metabólicas. La hipertensión, las alteraciones renales, microangiopatías y alteraciones cardiovasculares han sido objeto de estudio desde hace mucho tiempo. Sin embargo, en el desarrollo de estas drogas, terapias y alimentos, no se han tenido en cuenta dos factores muy importantes: el sexo y el género. Las diferencias de sexo se refieren a las condiciones biológicas que determinan las diferencias

entre hombres y mujeres. El género, en cambio, tiene en cuenta el entorno psicosocial del individuo y su posición frente a las diferencias de sexo, lo que determina el abanico de conductas que presentan hombres y mujeres.

Indagando sobre los orígenes de las múltiples anomalías que ocasionan las alteraciones metabólicas, y observando las diferencias en las causas y los efectos ocasionados por dichas alteraciones en los hombres y las mujeres, se comenzó a prestar mayor atención a las diferencias ocasionadas por el sexo. Es así como se revisaron estudios y se realizaron nuevos trabajos acerca de las implicancias del sexo en el advenimiento, los riesgos y las probables complicaciones que acarrearían distintas anomalías metabólicas en un sexo o en otro. Se hicieron investigaciones en humanos y en modelos experimentales, que arrojaron múltiples datos acerca de las diferencias de susceptibilidad que presentan los individuos, según el sexo y el género, a padecer una u otra alteración metabólica y sus diferentes consecuencias. Entre estas diferencias de susceptibilidad se destacan una mayor tendencia de las mujeres a desarrollar alteraciones en la respuesta secretora de insulina, es así que presentan elevadas glucemias durante el test de tolerancia a la glucosa (OGTT), con índices de sensibilidad a la insulina más altos que los hombres. Los hombres, en cambio, presentan más frecuentemente elevadas glucemias en ayunas, además de mayor resistencia a la insulina tanto para las comparaciones entre hombres y mujeres

normoglucémicos como con hiperglucemias basales leves. La sutileza de estas diferencias hace que el advenimiento de una patología severa como la diabetes tipo 2, acorte distancias entre hombres y mujeres, dando paso a una anomalía metabólica más homogénea, suprimiendo las diferencias dependientes del sexo. Otro punto para destacar es que a los múltiples factores de riesgo de desarrollar diabetes comunes a ambos sexos, como son la edad, la obesidad, la hipertensión y las dislipidemias, se suma en las mujeres el hecho de haber desarrollado una diabetes gestacional, tener un hijo de más de 4,5 kg al nacer, padecer síndrome de ovario poliquístico y algunos polimorfismos dependientes del sexo.

Las hormonas sexuales juegan un rol preponderante en el riesgo de desarrollar diabetes y en el impacto de las complicaciones que la patología acarrea. La testosterona tiene efectos protectores en el hombre, pero incrementa el riesgo de desarrollar diabetes en las mujeres. Los estrógenos protegerían a hombres y mujeres del desarrollo de resistencia a la insulina, sensibilizando el receptor de glucosa insulina-dependiente Glut-4. Además, los andrógenos actúan sobre la grasa visceral y los estrógenos sobre la subcutánea, de manera que la producción de adipocinas y citoquinas varía según el sexo. La leptina, adiponectina, vaspina y omentina son adipocinas que modulan el metabolismo de glucosa y lípidos, y se encuentran en mayores concentraciones en mujeres que en hombres. La leptina se relaciona con la sobreacumulación lipídica, característica en la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes. Altos niveles de leptina y bajos niveles de adiponectina caracterizan a los individuos diabéticos y se relacionan con resistencia a la insulina, más aún, son característicos de mujeres con diabetes gestacional, durante el embarazo y posteriormente a la normalización de la glucemia. Sin embargo, se ha observado alta leptinemia en mujeres adolescentes con diabetes tipo 1, mientras que no se observa lo mismo en hombres. Serán necesarios estudios futuros para saber si el perfil de adipocinas es consecuencia de la interacción de las hormonas sexuales con las alteraciones metabólicas y, por lo tanto, simples indicadores, o son además causa de otras complicaciones.

En ambos sexos, se ha visto que la presencia de lípidos intramiocelares (IMCL) se asocia con la resistencia a la insulina y se encontró un incremento de su contenido en mujeres con diabetes gestacional. Algunos estudios, en cambio, sugieren que es el contenido hepatocelular de lípidos el que está estrechamente relacionado con la obesidad y la resistencia a la insulina en ambos sexos por igual.

La función renal se encuentra afectada por la diabetes, ya que la hiperglucemia induce microangiopatías en el riñón de pacientes diabéticos. En mujeres normoglucémicas, los estrógenos protegen al riñón de

las microangiopatías, mientras que en hombres, la testosterona perjudica la función renal. Sin embargo, varios estudios demuestran que los efectos renoprotectores estrogénicos desaparecen cuando se trata de individuos diabéticos, lo que sugiere que la diabetes pone a las mujeres en el mismo nivel de riesgo que los hombres de padecer enfermedad renal. La función renal se encuentra afectada por la diabetes, la hiperglucemia es altamente deletérea para la función renal. Para las macroangiopatías, las condiciones se repiten; las mujeres son las menos afectadas debido al efecto protector de los estrógenos, el cual desaparece con las complicaciones metabólicas. La diabetes incrementa el riesgo de infarto cardíaco en mujeres pero no en hombres, lo que señala una vez más que las alteraciones metabólicas anulan la ventaja que presentan las mujeres en ausencia de diabetes.

Las drogas hipoglucemiantes disminuyen el riesgo de desarrollar microangiopatías en los dos sexos por igual. Sin embargo, en modelos experimentales se ha observado que las hembras presentan una mayor sensibilidad a la hiperglucemia, incluso cuando es moderada. La HbA1c moderadamente alta (7,5%) se asocia con mayor presión en mujeres que en hombres. Para otros parámetros de riesgo cardiovascular como la trigliceridemia, la colesterolemia, LDL y ApoB, los mismos niveles indican mayor riesgo para mujeres que para hombres, lo que señala una mayor susceptibilidad de las mujeres frente a los mismos indicadores. Por esta razón, las terapias hipoglucemiantes e hipolipidemiantes deberían ser más estrictas en las mujeres. Otros factores deben ser tenidos en cuenta a la hora de usar algunas drogas: las glitazonas, por ejemplo, se asocian con la osteoporosis, probablemente porque estas drogas activan los PPAR γ que inducen la diferenciación de los precursores de osteoblastos a adipocitos. Esto, sumado a la susceptibilidad de las mujeres menopáusicas a padecer osteoporosis, debería condicionar el desarrollo de fármacos hipolipidemiantes que no afecten el desarrollo del hueso, específicos para los distintos sexos y edades.

La gestación de la mujer diabética incrementa el riesgo de múltiples complicaciones para la madre y el feto en desarrollo. La preñez implica un desafío que puede provocar en la gestante un incremento en las alteraciones metabólicas preexistentes, agravando las anomalías del metabolismo y las complicaciones secundarias. Más aún, en mujeres normoglucémicas, la gestación induce un estado de insulinoresistencia fisiológica que, cuando se complica con una dificultad para responder a los altos requerimientos de insulina, da lugar al desarrollo de la diabetes gestacional, patología que marca una elevada susceptibilidad a padecer diabetes tipo 2 en los años subsiguientes al parto.

El ambiente intrauterino anómalo puede inducir anomalías congénitas, trastornos placentarios y

alteraciones metabólicas en la vida adulta del individuo. Los estudios en modelos experimentales indican que la respuesta al entorno intrauterino anómalo es dependiente del sexo. Además, existen estudios que reflejan la diferente susceptibilidad de hembras y machos en los distintos estadios de la organogénesis. Por otro lado, los varones parecen tener mayores índices de muerte perinatal. La obesidad es una característica de los niños nacidos de madres diabéticas; las niñas son las que la desarrollan más tempranamente y, tal vez a consecuencia de ello, se les diagnostica una diabetes tipo 2 desde más jóvenes. Serán de especial interés estudios que clarifiquen el impacto de un anómalo entorno intrauterino en la vida adulta en forma dependiente del sexo y que identifiquen el tipo de anomalía que se desarrollará y en qué etapa de la vida. No sólo las diferencias de sexo son las que importan, ya que la implicancia del género en el desarrollo de tales ano-

malías será fundamental para prevenir posibles trastornos futuros. El estudio del impacto que el entorno materno anómalo genera, influido por hormonas sexuales y las conductas dependientes del género, aportará al entendimiento y tratamiento de patologías metabólicas futuras.

En suma, hombres y mujeres tienen distinta predisposición a padecer alteraciones metabólicas; el grado, clase y origen de estas alteraciones también dependen del sexo y del género, así como de la edad y las características individuales. Se hacen necesarios cada vez más estudios que expliquen las diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a la susceptibilidad, riesgo y probables complicaciones frente a las alteraciones metabólicas. Estos estudios permitirán prevenir y tratar de manera más específica a los individuos y tal vez así disminuir el índice de incidencia de diabetes y otras anomalías del metabolismo, así como de sus trastornos consecuentes.

Novedades bibliográficas

Criterios para el síndrome de ovario poliquístico de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y SOP: informe completo del grupo colaborativo

The Androgen excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report

Fertility and Sterility Vol 91, N° 2, February 2009

Objetivo: Revisar toda la información disponible y recomendar una definición para el síndrome de ovario poliquístico (SOP) basada en información publicada revisada por expertos, sea que esté ya en uso o no, para guiar el diagnóstico clínico e investigaciones futuras.

Diseño: Revisión de la literatura y consenso de expertos.

Contexto: Sociedad científica.

Pacientes: Ninguno.

Intervención(es): Ninguna.

Parámetro(s) Resultante(s) Principal(es): Revisión sistemática de la bibliografía médica aprobada por expertos, para identificar estudios que evalúen la epidemiología o aspectos fenotípicos del SOP, mediante la investigación de bases de datos de MEDLINE.

Resultado(s): El Grupo Colaborativo elaboró el reporte inicial, siguiendo un proceso de consenso por medio de comunicación electrónica, que fue luego revisada y criticada por la Sociedad de Exceso de Andrógenos y SOP y su cuerpo de Directores. Ninguna sección fue

finalizada hasta que todos los miembros estuvieran satisfechos con los contenidos, y tomado nota de las opiniones minoritarias. No se incluyeron enunciados que no estuvieran respaldados por evidencia aprobada por expertos.

Conclusión(es): Basándose en la información disponible, es la visión del Grupo Colaborativo de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y SOP, que el SOP debería ser definido por la presencia de hiperandrogenismo (clínico y/o bioquímico), disfunción ovárica (oligoanovulación y/u ovarios poliquísticos), y la exclusión de desórdenes relacionados. Sin embargo, una minoría consideró la posibilidad de que podría haber formas de SOP sin evidencia de hiperandrogenismo patente, pero reconociendo que hace falta más información para validar esta suposición. Finalmente el Grupo Colaborativo reconoció y está a la expectativa, que la definición de este síndrome va a evolucionar con el tiempo para incorporar nuevos hallazgos.

Palabras clave: Síndrome de ovario poliquístico, hirsutismo, disfunción menstrual, fenotipo, criterios.