

## D.2 y D.3 - Impacto de la menopausia en la Diabetes Mellitus y Dislipidemia

*María Virginia Araya Álvarez*

Grupo de Trabajo de Enfermedad Cardiovascular en la Mujer, Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (SOCHICAR).  
Delegada por SOCHICAR en el Consejo de Cardiopatía en la Mujer de las Sociedades Interamericana de Cardiología (SIAC) y Sudamericana de Cardiología (SSC).  
Instituto Cardiológico de Iquique, Iquique, Chile.

*Karen Ugarte V*

Grupo de Trabajo de Enfermedad Cardiovascular en la Mujer, Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (SOCHICAR).  
Instituto Cardiológico de Iquique, Iquique, Chile.  
Enfermera Universitaria. Instituto Cardiológico de Iquique, Iquique, Chile

*Tomás I. Carrasco-Nuñez*

Alumno de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

*Paola Varleta*

Grupo de Trabajo de Enfermedad Cardiovascular en la Mujer, Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (SOCHICAR).

*Mónica Acevedo*

Grupo de Trabajo de Enfermedad Cardiovascular en la Mujer, Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (SOCHICAR).  
División de Enfermedades Cardiovasculares, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile  
Centro Cardiovascular Hospital DIPRECA, Santiago, Chile.

### CORRESPONDENCIA

*Dra. María Virginia Araya Álvarez*

Médico Internista y Cardiólogo  
Dirección: Avenida Arturo Prat 1170, oficinas 604 – 712, Iquique, Chile  
E-mail: mvirginiaaraya@gmail.com  
Celular: +569 99196157

## D.2 - Impacto de la menopausia en la Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM<sub>2</sub>) es un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (FRCV), y una importante causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Tanto la prevalencia como la incidencia de la DM<sub>2</sub> han aumentado considerablemente en las últimas décadas, con elevadas tasas en Estados Unidos, y en América Latina (principalmente en México y Chile). Según la Federación Internacional de Diabetes se estima que el número de personas con DM<sub>2</sub> aumente de 415 millones en 2015 a 642 millones el 2040 en el mundo<sup>1</sup>.

En la DM<sub>2</sub>, la hiperglicemia deriva de una secreción insuficiente de insulina, precedida, en la gran mayoría de los pacientes, por una resistencia a la acción de la insulina. La DM<sub>2</sub> es un importante FR para complicaciones microvasculares y macrovasculares<sup>1</sup>.

La DM<sub>2</sub> es frecuente en las mujeres postmenopáusicas. En la mujer, la transición pre-reproductiva a la post-reproductiva se asocia a importantes cambios metabólicos, como aumento de peso, incremento de la obesidad abdominal, especialmente inflamatoria, y redistribución de la grasa periférica, aumento de la presión arterial y mayor resistencia a la acción de la insulina entre otras<sup>1</sup>. Estos factores, además del genético, favorecen la presencia de DM<sub>2</sub> en muchas mujeres en este período de la vida.

Se ha demostrado mayor prevalencia de DM<sub>2</sub> en hombres que en mujeres<sup>1</sup>. Las mujeres pre menopáusicas presentan una cierta ventaja protectora en relación a los hombres, con menor prevalencia de ésta en este período. Existe asociación directa entre la edad de la menopausia y la DM<sub>2</sub>. Un meta-análisis con 267 284 mujeres y 19 654 casos de DM<sub>2</sub>, demostró que la edad más tardía de menopausia se asociaba con un menor riesgo de DM<sub>2</sub> (tabla 1). Dos grandes estudios, el Women's Health Initiative (WHI)<sup>3</sup> y el Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)<sup>4</sup>, demostraron que las mujeres post menopáusicas con terapia hormonal (TH) sustitutiva, desarrollaban menos DM<sub>2</sub> que las del grupo placebo. Otra revisión sistemática mostró que el riesgo relativo de ictus en las mujeres con DM<sub>2</sub> era 27% mayor que en varones, independiente de los FRCV basales principales<sup>1</sup>.

La enfermedad cardiovascular (ECV) en mujeres post menopáusicas con DM<sub>2</sub> se traduce en una mayor mortalidad y morbilidad CV. Dos estudios poblacionales realizados en Suecia e Italia revelaron que la tasa de sobrevida después de un ictus u otra ECV, como la cardiopatía isquémica, era significativamente menor en las mujeres con DM<sub>2</sub><sup>1</sup>.

Las estrategias terapéuticas en mujeres menopáusicas con DM<sub>2</sub> enfatizan la intervención sobre el estilo de vida, como la pérdida de peso de hasta 15%, la salud del sueño, la actividad física aeróbica regular moderada a intensa, pero también alcanzar el objetivo adecuado de presión arterial de  $\leq 130/80$ , y colesterol LDL según guías (LDL < a 55 mg/dL o < 70 mg/dL, en las mujeres de muy alto riesgo o alto riesgo

D.2 y D.3 - Impacto de la menopausia en la Diabetes Mellitus y Dislipidemia  
María Virginia Araya Álvarez; Karen Ugarte V; Tomás I. Carrasco-Nuñez; Paola Varleta; Mónica Acevedo



**Tabla 1**

Análisis de subgrupos dosis-respuesta de la asociación de la edad de la menopausia por incremento de 5 años y riesgo de diabetes mellitus tipo 2<sup>2</sup>.

VARIABLES/SUBGRUPOS	NÚMERO DE ESTUDIOS	RIESGO RELATIVO (95% IC)	P
Todos los estudios	6	0.90 (0.84–0.98)	<0.0001
• Europa	4	0.89 (0.81–0.99)	<0.0001
• Otros	2	0.92 (0.85–0.99)	0.921
Seguimiento (años)			
• < 10 a	4	0.86 (0.78–0.94)	0.178
• ≤ 10 a	2	0.96(0.89–1.05)	0.017
Edad promedio			
• < 60 a	3	0.92 (0.88–0.97)	0.995
• ≥ 60 a	3	0.87 (0.73–1.04)	0.0001
Tipo Menopausia			
• Natural	2	0.89 (0.83–0.95)	0.069
• Otra	4	0.93 (0.84–1.02)	0.002
Terapia reemplazo hormonal			
• Sí	4	0.89 (0.81–0.99)	<0.0001
• No	2	0.92 (0.85–0.99)	0.921
Historia familiar de diabetes			
• Sí	3	0.92 (0.83–1.02)	0.001
• No	3	0.90 (0.85–0.95)	0.170
Actividad Física			
• Sí	4	0.89 (0.81–0.98)	0.070
• No	2	0.92 (0.85–0.99)	0.921

IC: intervalo de confianza; P para heterogeneidad dentro de cada grupo.

respectivamente) (guías europeas 2019)<sup>5</sup>. En forma concomitante, las actuales guías destacan la atención que se debe dar en estas pacientes a las determinantes psicosociales de la salud cardiovascular.

El manejo farmacológico incluye metformina, inhibidores del transportador de glucosa dependiente de sodio (iSGLT-2) que ayudan en la preservación y reducción de la insuficiencia cardíaca y falla renal, los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1 RA), con efecto benéfico en la enfermedad aterosclerótica isquémica cardíaca y cerebral, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4), y las nuevas insulinas de acción prolongada, como Lispro y Aspart, y análogos lentos como la insulina Glargina y Detemir. Con respecto al uso de TH, éste podría tener un efecto favorable sobre la homeostasis de la glucosa en mujeres menopáusicas con DM<sub>2</sub><sup>4,6</sup>. Sin embargo, la TH no ha demostrado beneficios en la reducción de eventos cardio y cerebrovasculares en estas mujeres. En la actualidad, la cirugía bariátrica es una indicación terapéutica basada en la evidencia para las pacientes menopáusicas obesas con DM<sub>2</sub><sup>6</sup>. El reciente informe de consenso de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) destacan la necesidad de tomar decisiones terapéuticas

personalizadas, considerando tanto las características de la paciente como las de la indicación farmacológica<sup>6,7</sup>.

El aumento persistente de la DM<sub>2</sub> y la obesidad en las mujeres menopáusicas del mundo auguran un aumento progresivo de las complicaciones metabólicas, CV y renales en estas pacientes, con importante carga económica y de gestión en los sistemas de salud.

### D.3 - Impacto de la menopausia en la Dislipidemia

La dislipidemia es uno de los FRCV más importantes para producir enfermedad arterial aterosclerótica. El colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) elevado, como el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) disminuido, son FR causales de aterosclerosis en ambos sexos. Otros lípidos y lipoproteínas, como los triglicéridos (TG), son predictores de riesgo especialmente potentes en mujeres<sup>8</sup>.

Los niveles de lipoproteínas en mujeres y hombres varían de acuerdo con la etapa de la vida. Las mujeres mantienen niveles de colesterol HDL ~10 mg/dl más altos que los hombres durante toda su vida<sup>9</sup>. Los niveles de LDL y no-HDL son más bajos en mujeres jóvenes y de mediana edad en comparación

#### D.2 y D.3 - Impacto de la menopausia en la Diabetes Mellitus y Dislipidemia

María Virginia Araya Álvarez; Karen Ugarte V.; Tomás I. Carrasco-Nuñez; Paola Varleta; Mónica Acevedo



a los hombres de la misma edad. Sin embargo, en la mujer se produce un aumento del LDL con la edad, con su máximo después de la menopausia<sup>10</sup>. Incluso la lipoproteína(a) (Lp(a)) aumenta en la medida que la mujer envejece. En la menopausia también cambia la distribución del LDL, con incremento de partículas más pequeñas y densas, y aumento leve del LDL. Los niveles de HDL, en general, permanecen constantes, sin embargo, hay reducción de partículas HDL<sub>2</sub> y leve aumento de HDL<sub>3</sub>, con reducción concomitante de la relación HDL<sub>2</sub>/HDL<sub>3</sub>, más adversa desde el punto de vista CV. Las mujeres menopáusicas también presentan mayores niveles de TG.

### Efectos de la terapia hormonal de reemplazo:

La terapia hormonal de reemplazo (TH) disminuye los niveles de colesterol LDL y Lp(a), pero aumenta los niveles de TG. El aumento de TG es más pronunciado en la terapia con estrógenos en monoterapia y podría ser la causa del enriquecimiento en TG de las partículas de LDL, los cambios en el tamaño de éstas, y su aterogenicidad. La asociación de los estrógenos a progesterona tiende a atenuar el alza de TG. Otro efecto de la TH combinada es la reducción de Lp(a), y aumento en el número de partículas de LDL pequeña. Sin embargo, el cambio del perfil de lípidos con la TH en la menopausia, no se ha relacionado con beneficios clínicos o de resultados CV positivos. Por ello, actualmente la sugerencia es *no* recomendar TH oral de reemplazo para la prevención primaria o secundaria de la ECV. El impacto de los estrógenos transdérmicos a largo plazo resulta en una leve reducción de LDL, pero no de Lp(a). Tampoco produce efecto positivo en resultados CV. Finalmente, los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno tienen efectos menos pronunciados en los lípidos, con leve reducción (<10%) en LDL<sup>9-11</sup>.

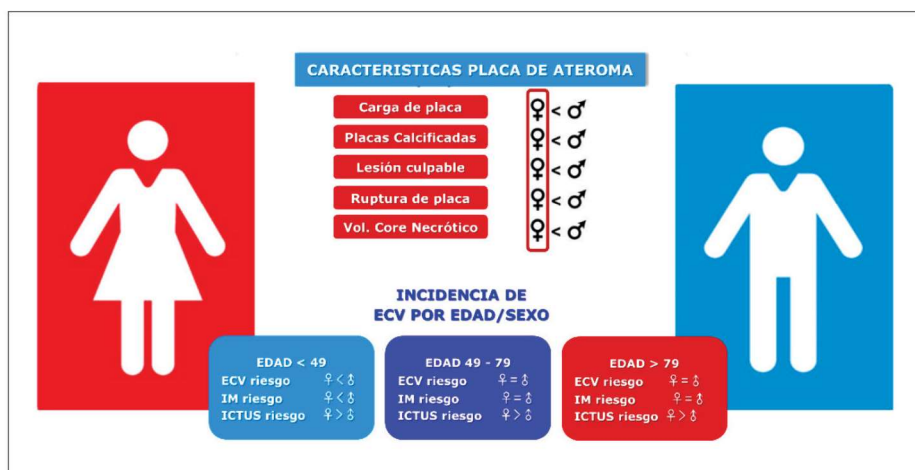
El aumento de LDL en la mujer menopáusica se encuentra estadísticamente relacionado a la enfermedad aterosclerótica isquémica cardíaca, cerebral y vascular periférica, en

ambos sexos. Sin embargo, existen diferencias en cuanto a las prevalencias de cada uno, como se observa en la figura 1<sup>12</sup>.

El tratamiento de la dislipidemia por LDL en la mujer es fundamental, y no difiere entre sexos<sup>11</sup>. Se debe insistir en un estilo de vida saludable, con una dieta baja en colesterol y grasas saturadas (por el LDL) y azúcares simples (por TG). El ejercicio aeróbico es prioritario, pero *no* reduce el LDL; si puede reducir los TG si el ejercicio es intenso y frecuente.

La farmacoterapia es fundamental en tres grupos de mujeres: aquellas en prevención secundaria, en las con DM<sub>2</sub> y en las de prevención primaria de alto/muy alto riesgo. Las estatinas son las drogas más usadas. Su eficacia y seguridad no difiere entre sexos (figura 2). Sin embargo, la evidencia clínica de reducción de eventos CV es mucho más débil en mujeres por la escasa representación de éstas en los estudios clínicos randomizados. Estudios recientes muestran que existe ~30% menos de indicación de estatinas en mujeres. En prevención secundaria, este porcentaje alcanza 25%. Otro cambio favorable para otorgar tratamiento farmacológico de la dislipidemia en la mujer, es la aceptación de FRCV sexo-específicos en las guías. Esto ha permitido reducir la subvaloración de la mujer en los puntajes de riesgo, y, por ende, la indicación de estatinas<sup>11-13</sup>. Los efectos colaterales importantes del uso de estatinas, como la diabetes, se presentan con igual frecuencia en mujeres y hombres. Los efectos musculares indeseables, sin embargo, afectan más a mujeres.

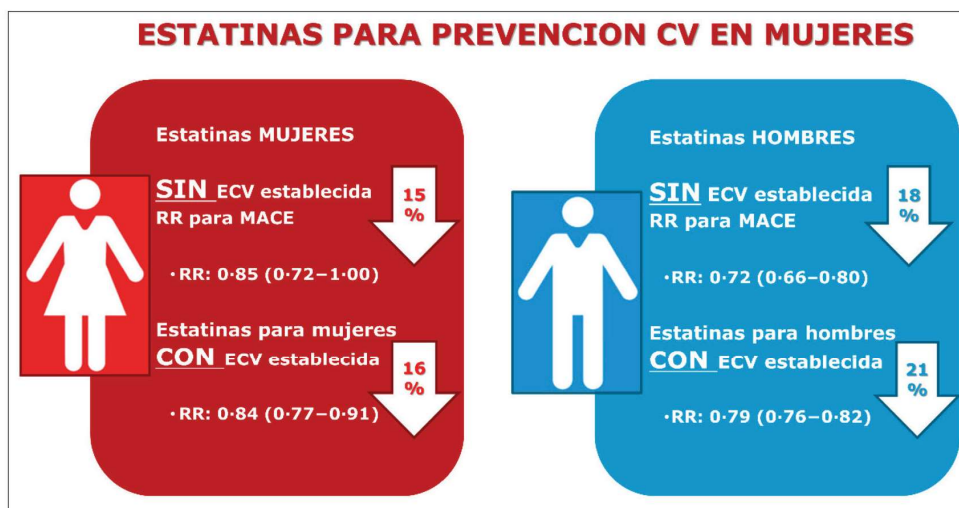
En algunos casos, de acuerdo con el riesgo CV y el LDL de la mujer, se hace necesario el uso de terapias no estatinas, como la ezetimiba (bloqueador de NCLP1 intestinal y bloqueador de la absorción del colesterol), los inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9, que bloquean esta enzima aumentando los receptores LDL del hepatocito), el inclisiran (ARN pequeño interferente, silenciador de la transcripción y producción de la PCSK9, con consecuente aumento de receptores LDL en hepatocito), el ácido bempedoico (inhibiendo la enzima adenosina trifosfato-citrato



**Figura 1.** Diferencias entre mujeres y hombres en las características del ateroma y la incidencia de enfermedad cardiovascular, infarto al miocardio e ictus. ECV: enfermedad cardiovascular; IM: infarto al miocardio; vol: volumen.

D.2 y D.3 - Impacto de la menopausia en la Diabetes Mellitus y Dislipidemia  
 María Virginia Araya Álvarez; Karen Ugarte V.; Tomás I. Carrasco-Nuñez; Paola Varleta; Mónica Acevedo





**Figura 2.** Impacto de tratamiento con estatinas en hombres y mujeres en prevención primaria y secundaria (adaptado de Pettrera et al. *Int J Cardiol* 2010;138:25-31). CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; RR: riesgo relativo.

liasa, y reduciendo biosíntesis del colesterol), y el EPA (ácido etil-eicosapentano). Estas terapias han sido evaluadas en diferentes estudios y han demostrado su efectividad en la disminución del LDL y del riesgo CV. Finalmente, con respecto a la enzima PCSK9, sí existen diferencias entre sexos. Las mujeres post menopáusicas tienen mayores niveles de enzima PCSK9 que las pre menopáusicas, probablemente por caída de los estrógenos endógenos, lo que podría afectar la expresión y función de la PCSK9 por mecanismos transcripcionales y post transcripcionales<sup>14</sup>. Sin embargo, los estudios recientemente publicados con iPCSK9 han demostrado resultados parecidos en eventos CV en ambos sexos<sup>15</sup>.

## REFERENCIAS

- De Paoli, M., & Werstuck, G. H. Role of estrogen in type 1 and type 2 Diabetes Mellitus: A review of clinical and preclinical data. *Can J Diabetes* 2020; 44(5): 448-52.
- Guo, C., Li, Q., Tian, G., Liu, Y., Sun, X., Yin, Z., et al. Association of age at menopause and type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Prim Care Diabetes*. 2019;13(4): 301-09.
- LaMonte, M. J., Manson, J. E., Anderson, G. L., Baker, L. D., Bea, J. W., & Eaton, Ch. B., et al. Contributions of the Women's Health Initiative to Cardiovascular Research: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 80(3): 256-75.
- Hulley, S., Grady, D., Bush, T., et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998; 280(7): 605-13.
- Cosentino, F., Grant, P. J., Aboyans, V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2019; 41(2): 255-323.
- Paschou, S. A., Marina, L. V., Spartalis, E., et al. Therapeutic strategies for type 2 diabetes mellitus in women after menopause. *Maturitas*. 2019; 126: 69-72.
- Davies, M. J., Aroda, V. R., Collins, B. S., et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022; 45(11): 2753-86.
- Boren, J, Chapman, M. J., Krauss, R. M., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020; 41(24): 2313-30.
- Bittner, V. Perspectives on dyslipidemia and coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(9): 1628-35.
- Cifkova, R., & Krafcovicova, A. Dyslipidemia and cardiovascular disease in women. *Curr Cardiol Rep*. 2015; 17(7): 609-617.
- Cho, L., Davis, M., Elgendy, I., et al. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(20): 2602-18.
- Jebari-Benslaïman, S., Galicia-García, U., Larrea-Sebal, A., et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(6): 3346.
- Pettrera, M., Costanzo, P., Perrone-Filardi, P., et al. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2010; 138(1): 25-31.
- Jia, F., Fei, S. F., Tong, D. B., et al. Sex difference in circulating PCSK9 and its clinical implications. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 953845. doi: 10.3389/fphar.2022.953845.
- Nurmohamed, N. S., Navar, A. M., Kastelein, J. J. P. New and emerging therapies for reduction of LDL-cholesterol and apolipoprotein B: JACC Focus Seminar 1/4. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77(12): 1564-75.

### D.2 y D.3 - Impacto de la menopausia en la Diabetes Mellitus y Dislipidemia

María Virginia Araya Álvarez; Karen Ugarte V.; Tomás I. Carrasco-Nuñez; Paola Varleta; Mónica Acevedo

