

Artículo original

Efecto pronóstico diferencial de la diabetes mellitus tipo 2 en mujeres y varones con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección conservada



Patricia Palau^{a,b,◇}, Vicente Bertomeu-González^{c,d,e,◇,*}, Juan Sanchis^{f,g,e}, Meritxell Soler^f, Rafael de la Espriella^f, Eloy Domínguez^{a,b}, Enrique Santas^f, Eduardo Núñez^f, Francisco Javier Chorro^{f,g}, Gema Miñana^f, Antoni Bayés-Genís^{h,i,e} y Julio Núñez^{f,g,e}

^aServicio de Cardiología, Hospital General de Castellón, Castellón, España

^bUnitat Predepartamental de Medicina, Universitat Jaume I, Castellón, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Sant Joan d'Alacant, Alicante, España

^dDepartamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Sant Joan d'Alacant, Alicante, España

^eCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

^fServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Valencia, España

^gDepartamento de Medicina, Universitat de València, Valencia, España

^hUnidad de Insuficiencia Cardiaca, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

ⁱDepartament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 27 de mayo de 2019

Aceptado el 6 de agosto de 2019

On-line el 23 de enero de 2020

Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada
Diferencias entre sexos
Mujeres
Diabetes mellitus
Mortalidad

RESUMEN

Introducción y objetivos: La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una comorbilidad común en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección conservada (ICFEP). Estudios anteriores han demostrado que las mujeres diabéticas tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca que los hombres. Sin embargo, el pronóstico a largo plazo de los pacientes diabéticos con insuficiencia cardiaca en función del sexo no se ha explorado ampliamente. En este estudio, nuestro objetivo fue evaluar el impacto diferencial de la DM2 en la mortalidad por todas las causas en hombres frente a mujeres con ICFEP tras un ingreso por IC aguda.

Métodos: Se incluyeron prospectivamente 1.019 pacientes consecutivos con ICFEP dados de alta tras un episodio de IC aguda en hospital terciario. Se empleó un análisis de regresión de Cox multivariante para evaluar la interacción entre el sexo y la DM2 con respecto al riesgo de mortalidad total a largo plazo. Las estimaciones de riesgo se expresaron como razones de riesgo (HR).

Resultados: La edad media de la cohorte fue de $75,6 \pm 9,5$ años y 609 (59,8%) eran mujeres. La proporción de DM2 fue similar entre ambos sexos (45,1 frente al 49,1%; $p = 0,211$). Tras una mediana de seguimiento (intervalo intercuartílico) de 3,6 (1–4–6,8) años, 646 (63,4%) pacientes murieron. Tras ajustar por factores de riesgo, comorbilidades, biomarcadores, parámetros ecográficos y tratamiento al alta, el análisis multivariante mostró un efecto pronóstico diferencial de DM2 (valor de p para la interacción = 0,007). La DM2 se asoció con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en mujeres (HR = 1,77; IC95%, 1,41–2,21; $p < 0,001$) pero no en varones (HR = 1,23; IC95%, 0,94–1,61; $p = 0,127$).

Conclusiones: Tras un episodio de IC aguda en pacientes con ICFEP, la DM2 confiere un mayor riesgo de mortalidad en las mujeres. Se requieren más estudios que evalúen el impacto de la DM2 en mujeres con ICFEP. © 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Differential prognostic impact of type 2 diabetes mellitus in women and men with heart failure with preserved ejection fraction

ABSTRACT

Introduction and objectives: Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a common comorbidity in patients with heart failure (HF) with preserved ejection fraction (HFpEF). Previous studies have shown that diabetic women are at higher risk of developing HF than men. However, the long-term prognosis of diabetic HFpEF patients by sex has not been extensively explored. In this study, we aimed to evaluate the differential impact of DM2 on all-cause mortality in men vs women with HFpEF after admission for acute HF.

Methods: We prospectively included 1019 consecutive HFpEF patients discharged after admission for acute HF in a single tertiary referral hospital. Multivariate Cox regression analysis was used to evaluate the interaction between sex and DM2 regarding the risk of long-term all-cause mortality. Risk estimates were calculated as hazard ratios (HR).

Keywords:

Heart failure with preserved ejection fraction
Sex differences
Women
Diabetes mellitus
Mortality

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Universidad Miguel Hernández, Ctra. N-332 s/n, 03550 Sant Joan d'Alacant, Alicante, España.

Correo electrónico: vbortog@gmail.com (V. Bertomeu-González).

◇ Estos autores han contribuido por igual al artículo.

Results: The mean age of the cohort was 75.6 ± 9.5 years and 609 (59.8%) were women. The proportion of DM2 was similar between sexes (45.1% vs 49.1%, $P = .211$). At a median (interquartile range) follow-up of 3.6 (1-4-6.8) years, 646 (63.4%) patients died. After adjustment for risk factors, comorbidities, biomarkers, echo parameters and treatment at discharge, multivariate analysis showed a differential prognostic effect of DM2 (P value for interaction = .007). DM2 was associated with a higher risk of all-cause mortality in women (HR, 1.77; 95%CI, 1.41-2.21; $P < .001$) but not in men (HR, 1.23; 95%CI, 0.94-1.61; $P = .127$).

Conclusions: After an episode of acute HF in HFpEF patients, DM2 confers a higher risk of mortality in women. Further studies evaluating the impact of DM2 in women with HFpEF are warranted.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

DM2: diabetes mellitus tipo 2
 IC: insuficiencia cardiaca
 ICA: insuficiencia cardiaca aguda
 IC-FEC: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada
 IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada (IC-FEC) es la forma más prevalente de IC en mujeres y ancianos¹. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una frecuente comorbilidad de estos pacientes que se asocia con un pronóstico menos favorable²⁻⁴.

El efecto de la DM2 en las complicaciones cardiovasculares muestra, al parecer, interacción con un sexo en particular. El sexo femenino confiere una protección especial contra la enfermedad cardiovascular, pero dicha protección se pierde en presencia de DM2⁵. La diabetes también se asocia con un aumento significativo de la incidencia de IC en varones y mujeres, aunque las mujeres diabéticas se exponen a un riesgo relativo de IC mayor que los varones⁶. No obstante, apenas se han investigado las diferencias de pronóstico entre varones y mujeres en el contexto de la DM2 con diagnóstico confirmado de IC-FEC. Pese al mayor número de mujeres con IC-FEC que de varones, las mujeres todavía están infrarrepresentadas en los ensayos clínicos y numerosos estudios carecen de datos suficientes para explorar las diferencias relativas a un sexo en particular. Se espera que esta situación se enmiende con la incorporación del sexo como importante variable biológica independiente por parte del *National Institute of Health* estadounidense, aunque la información científica disponible hasta el momento es todavía escasa⁷. Los registros observacionales cumplen una función primordial al ofrecer la evidencia científica necesaria de los pacientes que no están debidamente representados en los ensayos clínicos aleatorizados. Así pues, el presente estudio se propone evaluar el efecto diferencial de la DM2 en el riesgo de mortalidad total y mortalidad por una causa específica de los varones frente a las mujeres con IC-FEC tras su hospitalización por insuficiencia cardiaca aguda (ICA).

MÉTODOS

Diseño y pacientes del estudio

En este estudio de cohortes observacional prospectivo, se incluyó una serie consecutiva de 3.054 pacientes ingresados por ICA en el servicio de cardiología de un centro terciario de referencia desde el 1 de enero de 2004 hasta el 1 de agosto de 2016. Se definió la ICA con arreglo a las guías de práctica clínica⁸⁻¹⁰. Se incluyó en el registro a los pacientes con IC de nueva aparición o con IC crónica

reagudizada. Se excluyó del análisis definitivo del presente estudio a los pacientes que fallecieron durante la hospitalización inicial, así como a los pacientes con FEVI $< 50\%$, disfunción valvular significativa (valvulopatía primaria moderada a grave) y DM1, como se muestra en el diagrama de flujo (figura 1). La muestra del estudio definitiva incluyó a 1.019 pacientes con IC-FEC. Durante el ingreso hospitalario inicial, se emplearon cuestionarios de registro predefinidos para la recogida sistemática de los datos demográficos y de antecedentes clínicos, constantes vitales, electrocardiograma de 12 derivaciones, parámetros ecocardiográficos y de laboratorio y toma de medicamentos. La FEVI se evaluó por ecocardiografía bidimensional y se calculó mediante el método bidimensional de Simpson (96 ± 24 h tras el ingreso). Se emplearon 2 equipos disponibles en el mercado a lo largo del estudio: Agilent Sonos 5500 e ie33 (Philips Medical Systems, Massachusetts, Estados Unidos). Se definió la IC-FEC al ingreso como una FEVI $\geq 50\%$, alteraciones estructurales o funcionales en el ecocardiograma (dilatación de la aurícula izquierda o hipertrofia del ventrículo izquierdo) y valores elevados de péptidos natriuréticos según lo establecido en las actuales guías de práctica clínica⁸⁻¹⁰. También se registró el tratamiento al alta.

Estado diabético tipo 2 por sexo

Se estableció el diagnóstico de DM2 revisando las historias clínicas de los pacientes al ingreso hospitalario inicial. Se analizó la DM2 como variable dicotómica y se clasificó a los pacientes en

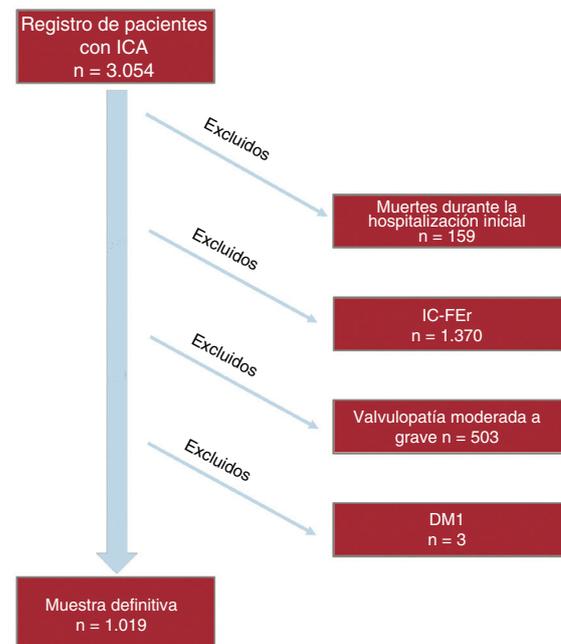


Figura 1. Diagrama de flujo de participación y seguimiento de los pacientes. DM: diabetes mellitus; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; IC-FEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.

función del sexo en 4 grupos: a) varones sin DM2; b) varones con DM2; c) mujeres sin DM2, y d) mujeres con DM2.

Principios éticos

El estudio se atiene a las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética local del centro hospitalario (Hospital Clínico Universitario de Valencia). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado.

Objetivos y seguimiento

El objetivo primario fue la incidencia de la mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento, mientras que los objetivos secundarios se centraban en la mortalidad cardiovascular, que incluía las variables muerte súbita, muerte por IC progresiva, muerte atribuible a otras causas cardiovasculares (como síndrome coronario agudo o ictus) y causa de muerte desconocida. Para el personal responsable de la asignación de los objetivos durante el seguimiento, el estado de la DM2 del paciente estaba enmascarado.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], según procediera, y las variables categóricas, como n (%). Se compararon las variables continuas basales en función del estado diabético con la prueba de la t de Student o de la suma de rangos, según procediera, y las variables discretas, con la prueba de la χ^2 . Se evaluó la interacción entre el sexo y el estado diabético durante el seguimiento mediante el análisis de regresión de Cox para el objetivo primario y por el método de regresión de riesgos competitivos adaptado de Cox para la mortalidad cardiovascular¹¹. La estimación del riesgo se expresa como *hazard ratio* (HR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se analizó el conjunto de variables enumeradas en la *tabla 1* como factores de confusión probables. La selección de las covariables incluidas en el modelo multivariante se realizó partiendo de los conocimientos previos o de la verosimilitud biológica con independencia del valor de p. Se determinó el supuesto de linealidad en paralelo para todas las variables continuas y la transformación de la variable, si procedía, mediante la técnica de polinomios fraccionados. Después, se obtuvo un modelo parsimonioso reducido a partir de una selección escalonada retrógrada. El supuesto de proporcionalidad para la función de riesgo en el tiempo se evaluó por medio del análisis de los residuos de Schoenfeld. Se aplicó el estadístico C de Harrell en la estimación de la capacidad discriminatoria de los modelos multivariantes. El modelo multivariante definitivo para el objetivo primario incluyó las covariables siguientes: edad, índice de masa corporal, ingreso previo por ICA, cardiopatía isquémica, índice de Charlson, frecuencia cardiaca, fibrilación auricular, tasa de filtrado glomerular estimada, hemoglobina, sodio, fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral, diámetro de la aurícula izquierda y tratamiento de la IC (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II o de los receptores de aldosterona o bloqueadores beta). El estadístico C de Harrell de este modelo fue de 0,713. En el caso de la mortalidad cardiovascular, el modelo multivariante definitivo incluyó las covariables siguientes: edad, índice de masa corporal, ingreso previo por ICA, tasa de filtrado glomerular estimada, sodio, fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral y tratamiento de la IC al alta (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II o de los receptores de

aldosterona o bloqueadores beta). El estadístico C de Harrell de dicho modelo resultó de 0,701.

Se efectuó un análisis de sensibilidad solo de los pacientes con DM2 con un ajuste multivariante por edad, índice de masa corporal, índice de Charlson, fibrilación auricular, frecuencia cardiaca, tasa de filtrado glomerular estimada, sodio, fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral, control glucémico (glucohemoglobina [HbA_{1c}]) y tratamiento con antidiabéticos al alta (insulina, metformina, sulfonilurea e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4).

Se consideró indicativo de significación estadística en todos los análisis un valor de p bilateral $< 0,05$. Los análisis estadísticos se efectuaron con el paquete estadístico Stata 2014, versión 14.1 (StataCorp LLC, College Station, Texas, Estados Unidos).

RESULTADOS

Características basales

De los 1.019 pacientes con IC-FEC participantes en el presente estudio, 476 (46,7%) presentaban DM2, con prevalencias similares entre sexos (el 45,1 frente al 49,1%; $p = 0,211$). La media de edad de la cohorte era $75,6 \pm 9,5$ años, 609 (59,8%) eran mujeres y 407 (39,9%) habían ingresado previamente por ICA. La mediana [intervalo intercuartílico] de los valores de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral se situó en 2.903 [1.397-4.962] pg/ml.

En la *tabla 1* y la *tabla 2* se resumen las características basales de la cohorte completa estratificadas por sexo y estado diabético respectivamente. Se hallaron diferencias entre los grupos en torno a los parámetros clínicos, bioquímicos y ecocardiográficos. En general, las mujeres eran mayores y tenían una frecuencia cardiaca más elevada, una menor tasa de filtrado glomerular estimada y presiones arteriales pulmonares más altas. Igualmente, mostraban tendencia a un índice de masa corporal superior. Por el contrario, las mujeres tenían un menor número de enfermedades concomitantes y con mayor frecuencia se les pautó al alta tratamiento con bloqueadores beta y menos con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Los pacientes con DM2 estaban expuestos a más factores de riesgo cardiovascular, mayor frecuencia de ingresos previos por IC, una carga más alta de enfermedades concomitantes y una agudización más acentuada de la IC. Los pacientes diabéticos recibieron una proporción mayor de IECA/ARA-II y estatinas al alta. Entre los pacientes con DM2, las mujeres eran mayores y tenían mayor índice de masa corporal y peor clase funcional al inicio del estudio (*tabla 3*). En lo que respecta a los parámetros ecocardiográficos, las mujeres tenían menores diámetro y grosor parietal del ventrículo izquierdo, pero presiones arteriales pulmonares más altas.

Efecto pronóstico diferencial de la DM2 por sexo

Mortalidad por cualquier causa

Tras una mediana de seguimiento de 3,6 [1,4-6,8] años, fallecieron 646 pacientes (63,4%). Se observaron tasas de mortalidad más altas entre los pacientes con DM2 (1,86 frente a 1,59 de cada 10 personas/año; $p = 0,037$). Sin embargo, las tasas de mortalidad de varones y mujeres resultaron similares (1,70 frente a 1,72 de cada 10 personas/año; $p = 0,888$). Al comparar los grupos clasificados en función de la DM2 y el sexo, las curvas de Kaplan-Meier mostraron una tendencia estadística al alza de mayor riesgo de mortalidad en el caso de las mujeres diabéticas (*figura 2A*). Estas diferencias se hallaron tras el primer año de seguimiento, pero se acentuaron a los 3 años del alta.

Tabla 1
Características basales de los pacientes con IC-FEC en función del sexo

Variables	Cohorte completa	Varones	Mujeres	p
Pacientes	1.019 (100)	410 (40,2)	609 (59,8)	< 0,001
<i>Antecedentes demográficos y clínicos</i>				
Edad (años)	75,6 ± 9,5	72,9 ± 10,7	77,4 ± 8,1	< 0,001
IMC	28,1 ± 4,9	27,7 ± 3,2	28,4 ± 5,7	0,051
Ingreso hospitalario previo por ICA	407 (39,9)	158 (38,5)	249 (40,9)	0,499
Clase NYHA previa ≥ III	148 (14,5)	52 (12,7)	96 (15,8)	0,168
Hipertensión	871 (85,5)	340 (82,9)	531 (87,2)	0,072
Diabetes mellitus	476 (46,7)	201 (49)	275 (45,2)	0,211
Dislipemia	523 (51,3)	220 (53,7)	303 (49,8)	0,206
Fumador activo	91 (8,9)	75 (18,3)	16 (2,6)	< 0,001
Exfumador	199 (19,5)	180 (43,9)	19 (3)	< 0,001
Antecedentes de EC	290 (28,5)	149 (36,3)	141 (22,4)	< 0,001
Antecedentes de fibrilación auricular	538 (52,8)	217 (52,9)	321 (52,7)	0,925
Índice de Charlson	2,0 ± 1,7	2,3 ± 1,8	1,8 ± 1,6	< 0,001
<i>Exploración física al ingreso</i>				
FC (lpm)	93 [75-120]	90 [70-115]	95 [75-125]	0,009
Presión arterial sistólica (mmHg)	154 ± 33,7	152,2 ± 34,7	155,3 ± 33	0,279
Presión arterial diastólica (mmHg)	81,9 ± 20,5	81,9 ± 21,3	81,7 ± 19,9	0,160
<i>Analítica</i>				
Hemoglobina (g/dl)	12,2 ± 1,9	12,6 ± 2,2	11,9 ± 1,7	< 0,001
Creatinina (mg/dl)	1,23 ± 0,59	1,37 ± 0,66	1,12 ± 0,51	< 0,001
TFGe (ml/min/1,73 m ²)	62,4 ± 30,7	66,1 ± 37,1	59,8 ± 25,2	< 0,001
Sodio sérico (mEq/l)	138,7 ± 4,8	138,9 ± 4,8	138,5 ± 4,8	0,964
NT-proBNP (pg/ml)	2.903 [1.397-4.962]	2.558 [1.450-4.550]	3.014 [1.372-5.619]	0,105
<i>Ecocardiografía</i>				
FEVI (%)	61,8 ± 7,7	60,7 ± 7,4	62,5 ± 7,8	0,285
Diámetro diastólico del VI (mm)	49,6 ± 6,9	52,1 ± 7,0	47,9 ± 6,3	0,022
Diámetro de la AI (mm)	42,6 ± 7,1	43,4 ± 6,9	42 ± 7,1	0,001
Tabique (mm)	12,2 ± 2,7	12,6 ± 2,9	11,8 ± 2,6	0,045
Pared posterior (mm)	11,6 ± 2,1	11,9 ± 2,1	11,4 ± 1,9	0,144
PAPS (mmHg)*	42 [35-53]	40 [32-52]	43 [36-54]	0,015
<i>Tratamiento</i>				
Diuréticos del asa	1.008 (98,9)	404 (98,5)	604 (99,2)	0,330
Bloqueadores beta	631 (61,9)	239 (58,3)	392 (64,4)	0,032
IECA/ARA-II	685 (67,2)	284 (69,3)	401 (65,9)	0,254
Estatinas	472 (46,3)	199 (48,5)	273 (44,8)	0,239

AI: aurícula izquierda; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; EC: enfermedad coronaria; FC: frecuencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; IC-FEC: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; NYHA: *New York Heart Association*; PAPS: presión arterial pulmonar sistólica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; VI: ventrículo izquierdo.

Los valores expresan media ± desviación estándar, n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

* Datos disponibles de 542 pacientes.

En el análisis multivariante, tras ajustar por las variables de confusión probables (como son los factores de riesgo identificados, las enfermedades concomitantes, los biomarcadores, los parámetros ecográficos y el tratamiento al alta), el efecto pronóstico diferencial de la DM2 entre sexos resultó significativo (para la interacción, $p = 0,007$). La DM2 se asoció con mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa en las mujeres (HR = 1,77; IC95%, 1,41-2,21; $p < 0,001$), pero no en los varones (HR = 1,23; IC95%, 0,94-1,61; $p = 0,127$).

Mortalidad cardiovascular

Durante el seguimiento, se registraron 434 muertes cardiovasculares (un 67,2% del total de muertes). Entre los grupos clasificados por DM2 y sexo, las mujeres con DM2 mostraron la incidencia acumulada de mortalidad cardiovascular más alta

(figura 2B). Tras el ajuste multivariante, que incluía la mortalidad no cardiovascular como evento adverso competitivo y los factores pronóstico definidos, las mujeres con DM2 evidenciaron un incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular (HR = 1,74; IC95%, 1,35-2,25; $p = 0,001$). Sin embargo, la DM2 no confiere un exceso de riesgo en el caso de los pacientes varones (HR = 1,27; IC95%, 0,92-1,76; $p = 0,150$).

Exceso de mortalidad de las mujeres con DM2: efecto de su control y tratamiento

De 476 pacientes con DM2, se registraron 312 muertes por cualquier causa y 215 muertes cardiovasculares. La mediana de HbA_{1c} no difirió entre mujeres y varones (el 7% [1,6] frente al 6,9% [1,5]; $p = 0,365$). Se pautó insulina a las mujeres con mayor frecuencia, sin

Tabla 2
Características basales de los pacientes con IC-FEC en función de la diabetes

Variables	Cohorte completa	Diabéticos	No diabéticos	p
Pacientes	1.019 (100)	476 (46,7)	543 (53,3)	< 0,001
<i>Antecedentes demográficos y clínicos</i>				
Edad (años)	75,6 ± 9,5	74,7 ± 8,8	76,3 ± 9,9	0,007
IMC	28,1 ± 4,9	29,3 ± 6,3	27,1 ± 2,8	< 0,001
Mujeres	609 (59,8)	275 (57,8)	334 (61,5)	0,211
Ingreso hospitalario previo por ICA	407 (39,9)	209 (43,9)	198 (36,4)	0,015
Clase NYHA previa ≥ III	148 (14,5)	76 (15,9)	72 (13,2)	0,226
Hipertensión	871 (85,5)	439 (92,2)	432 (79,5)	< 0,001
Dislipemia	523 (51,3)	306 (64,2)	217 (39,9)	< 0,001
Fumador activo	91 (8,9)	36 (7,5)	55 (10)	0,150
Exfumador	199 (19,5)	107 (22,4)	92 (16,9)	0,026
Antecedentes de EC	290 (28,5)	181 (38)	109 (20)	< 0,001
Antecedentes de fibrilación auricular	538 (52,8)	214 (44,9)	324 (59,7)	< 0,001
Índice de Charlson	2,0 ± 1,7	2,7 ± 1,8	1,3 ± 1,3	< 0,001
<i>Exploración física al ingreso</i>				
FC (lpm)	93 [75-120]	90 [74-110]	100 [75-127,5]	0,001
Presión arterial sistólica (mmHg)	154 ± 33,7	154,6 ± 33,1	153,5 ± 34,3	0,438
Presión arterial diastólica (mmHg)	81,9 ± 20,5	80,2 ± 20,1	83,3 ± 20,8	0,434
<i>Analítica</i>				
Hemoglobina (g/dl)	12,2 ± 1,9	11,8 ± 1,84	12,5 ± 1,92	0,389
Hematocrito (%)	37,3 ± 5,1	36,3 ± 5,4	38,2 ± 5,6	0,517
Saturación de transferrina (%)	12,4 [8,3-19,5]	10,7 [8,1-17,3]	14,1 [8,9-21,7]	0,003
Ferritina (ng/ml)	108,5 [64-325]	104 [47-202]	118 [58-227]	0,073
Recuento leucocitario (cél./ml)	8.900 [7.200-11.600]	9.300 [7.420-12.220]	8.600 [6.980-11.000]	< 0,001
Creatinina (mg/dl)	1,23 ± 0,59	1,29 ± 0,58	1,16 ± 0,59	0,576
TFGe (ml/min/1,73 m ²)	62,4 ± 30,7	58,7 ± 24,7	65,6 ± 34,9	< 0,001
Sodio sérico (mEq/l)	138,7 ± 4,8	138,4 ± 4,9	138 ± 4,7	0,415
NT-proBNP (pg/ml)	2.903 [1.397-4.962]	2.665 [1.472-4.885]	2.934 [1.319-5.240]	0,848
<i>Ecocardiografía</i>				
FEVI (%)	61,8 ± 7,7	61,7 ± 7,6	61,9 ± 7,8	0,658
Diámetro diastólico del VI (mm)	49,6 ± 6,9	49,6 ± 6,5	49,6 ± 7,2	0,028
Diámetro de la AI (mm)	42,6 ± 7,1	42,3 ± 6,6	42,8 ± 7,4	0,272
Tabique (mm)	12,2 ± 2,7	12,2 ± 2,6	12,1 ± 2,9	0,005
Pared posterior (mm)	11,6 ± 2,1	11,8 ± 2,0	11,5 ± 2,1	0,023
PAPS (mmHg)*	42 [35-53]	44 [36-56]	42 [33-52]	0,013
<i>Tratamiento</i>				
Diuréticos del asa	1.008 (98,9)	428 (98,9)	537 (98,9)	0,933
Bloqueadores beta	631 (61,9)	298 (62,6)	333 (61,3)	0,662
IECA/ARA-II	685 (67,2)	334 (70,2)	351 (64,6)	0,061
Estatinas	472 (46,3)	256 (53,8)	216 (39,8)	< 0,001

AI: aurícula izquierda; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; EC: enfermedad coronaria; FC: frecuencia cardiaca; HbA_{1c}: glucohemoglobina; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; IC-FEC: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propeptido natriurético cerebral; NYHA: *New York Heart Association*; PAPS: presión arterial pulmonar sistólica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; VI: ventrículo izquierdo.

Los valores expresan media ± desviación estándar, n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

* Datos disponibles de 542 pacientes.

que se produjeran diferencias en el tratamiento con antidiabéticos orales (tabla 3). Tras el ajuste multivariante que incluía los factores pronósticos identificados y los posibles factores de confusión (tratamiento con antidiabéticos y valores de HbA_{1c}), la DM2 se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad de las mujeres, pero no el de los varones. Se observó este incremento del riesgo tanto en la mortalidad por cualquier causa (HR = 1,31; IC95%, 1,02-1,69; p = 0,036) como en la mortalidad cardiovascular (HR = 1,44; IC95%, 1,06-1,94; p = 0,019). El análisis del subgrupo reveló que el efecto del sexo en los riesgos de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa se mantuvo homogéneo a lo largo del control glucémico y del tratamiento con antidiabéticos (figura 3A y B).

DISCUSIÓN

El nuevo hallazgo significativo del presente estudio reside en que la DM2 se asoció con mayores riesgos de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa para las mujeres con IC-FEC, pero no para los varones. Este efecto resultó independiente de otros factores de riesgo notables, como la edad, el índice de masa corporal y las comorbilidades, así como de los objetivos indirectos de agudización de la enfermedad y el tratamiento médico de la IC. Hay que añadir que también se halló exceso de riesgo para las mujeres tras ajustar por el control glucémico y el tratamiento con antidiabéticos durante el evento de referencia.

Tabla 3
Características basales de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e IC-FEC en función del sexo

Variables	Pacientes diabéticos	Varones diabéticos	Mujeres diabéticas	p
Pacientes	476 (100)	201 (42,2)	275 (57,8)	
<i>Antecedentes demográficos y clínicos</i>				
Edad (años)	74,7 ± 8,8	72,7 ± 9,8	76,2 ± 7,7	< 0,001
IMC	29,3 ± 6,3	28,6 ± 3,2	29,7 ± 7,8	< 0,001
Ingreso hospitalario previo por ICA	213 (44,8)	84 (41,8)	129 (46,9)	0,267
Clase NYHA previa ≥ III	76 (15,9)	23 (11,4)	53 (12,5)	0,019
Hipertensión	439 (92,2)	182 (90,6)	257 (93,5)	0,245
Dislipemia	306 (64,2)	130 (64,7)	176 (64)	0,879
Fumador activo	36 (7,5)	30 (15)	6 (2,2)	< 0,001
Exfumador	107 (22,4)	101 (50,5)	6 (2,2)	< 0,001
Antecedentes de EC	181 (38)	94 (47)	87 (31,6)	0,001
Antecedentes de fibrilación auricular	217 (45,6)	95 (47,3)	122 (44,4)	0,530
Índice de Charlson	2,7 ± 1,8	3,1 ± 1,9	2,4 ± 1,6	0,017
<i>Exploración física al ingreso</i>				
FC (lpm)	90 [74-110]	85 [70-106]	91 [75-120]	0,031
Presión arterial sistólica (mmHg)	154,6 ± 33,1	152,2 ± 34,2	156,4 ± 32,2	0,359
Presión arterial diastólica (mmHg)	80,2 ± 20,1	79,9 ± 20,7	80,5 ± 19,6	0,383
<i>Analítica</i>				
Hemoglobina (g/dl)	11,8 ± 1,84	12,1 ± 2,0	11,6 ± 1,7	0,002
Creatinina (mg/dl)	1,3 ± 0,58	1,4 ± 0,61	1,2 ± 0,53	< 0,001
TFGe (ml/min/1,73 m ²)	58,7 ± 24,7	61,8 ± 26,1	56,3 ± 23,9	0,110
Sodio sérico (mEq/l)	138,4 ± 4,8	138,6 ± 4,7	138,2 ± 4,9	0,317
NT-proBNP (pg/ml)	3.016 [1.578-5.646]	2.863 [1.593-5.195]	3.149 [1.577-6.261]	0,298
<i>Ecocardiografía</i>				
Diámetro diastólico del VI (mm)	49,6 ± 6,4	52,1 ± 6,6	47,8 ± 5,6	0,009
Diámetro de la AI (mm)	42,3 ± 6,6	43,3 ± 6,5	41,6 ± 6,6	0,806
Tabique (mm)	12,2 ± 2,6	12,6 ± 2,8	11,9 ± 2,3	0,006
Pared posterior (mm)	11,8 ± 1,9	12 ± 2,1	11,8 ± 1,9	0,025
PAPS (mmHg)*	45,4 [40-52]	44,3 [38,8-49,1]	46,7 [41-53,4]	0,002
<i>Tratamiento</i>				
Diuréticos del asa	371 (77,9)	153 (76,1)	218 (79,3)	0,412
Bloqueadores beta	301 (63,2)	118 (58,7)	183 (66,6)	0,080
IECA/ARA-II	334 (70,2)	141 (70,2)	193 (70,2)	0,994
Estatinas	258 (54,2)	113 (56,2)	145 (52,7)	0,450
<i>Control glucémico</i>				
HbA _{1c} (%)*	7,2 [5,8-8,6]	6,9 [5,4-8,4]	7,0 [5,4-8,6]	0,901
<i>Tratamiento con antidiabéticos</i>				
Insulina	212 (44,5)	79 (39,3)	133 (48,4)	0,049
Metformina	183 (38,4)	80 (39,8)	103 (37,5)	0,603
Sulfonilurea	96 (20,2)	47 (23,4)	49 (17,8)	0,135
iDPP-4	82 (17,2)	33 (16,4)	49 (17,8)	0,689

AI: aurícula izquierda; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; EC: enfermedad coronaria; FC: frecuencia cardiaca; HbA_{1c}: glucohemoglobina; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; IC-FEC: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; NYHA: *New York Heart Association*; PAPS: presión arterial pulmonar sistólica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; VI: ventrículo izquierdo.

Los valores expresan media ± desviación estándar, n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

* Datos disponibles de 542 pacientes.

La mayor parte de los datos existentes sobre el efecto de la DM2 y la IC provienen de los pacientes con IC y FEVI reducida (IC-FE_r). Los investigadores del estudio CHARM demostraron que la DM2 es un predictor independiente de la morbilidad y mortalidad en la IC-FE_r y la IC-FEC, lo que apunta un efecto adverso mayor entre aquellos con IC-FE_r¹². El riesgo de mortalidad que confiere la DM2 se asemejó entre ambos grupos de IC-FE_r e IC-FEC, pero únicamente el último estaba expuesto a mayor riesgo de ingresos por IC. En un registro prospectivo de pacientes con IC-FE_r asiático, la DM se asoció en ambos sexos con mayores tasas de ingresos y mortalidad por cualquier causa, pero este efecto era más grave en el caso de las mujeres¹³.

En el contexto de la IC-FEC, algunos estudios previos han demostrado con solvencia que la DM2 identifica un subgrupo de pacientes con peor estado funcional y expuestos a un mayor riesgo de complicaciones clínicas¹⁴, aunque en dichos estudios no se estableció una diferencia entre mujeres y varones. De hecho, por lo que se conoce hasta el momento, el presente estudio es el primero que plantea un comportamiento más agresivo de la DM2 en el caso de las mujeres con IC-FEC. En sintonía con los hallazgos del presente estudio, y salvando las distancias propias de las características de la muestra, un subanálisis del ensayo EMPAREG también demostró que las mujeres con DM2 ingresaban por IC con mayor frecuencia que los varones¹⁵.

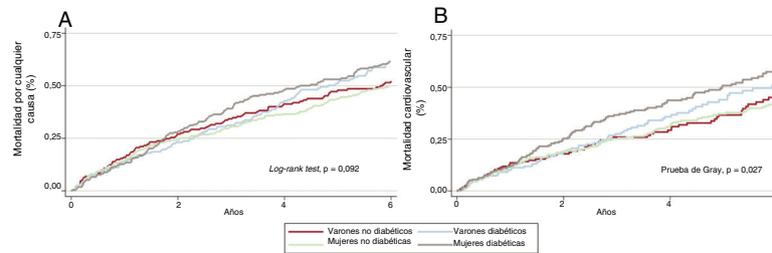


Figura 2. A: curvas de Kaplan-Meier de mortalidad por cualquier causa para la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada en función del sexo y el estado diabético. B: funciones de incidencia acumulada de mortalidad cardiovascular para la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada en función del sexo y el estado diabético.

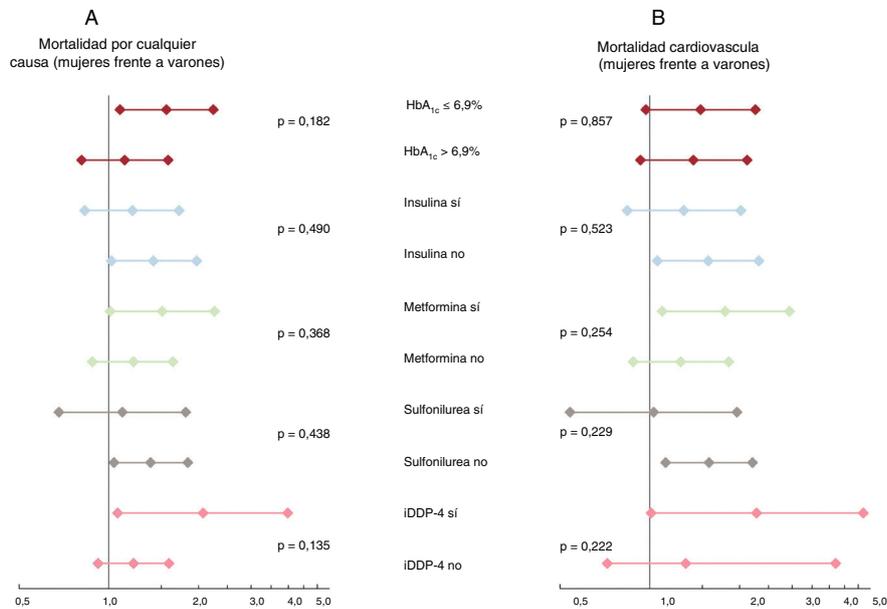


Figura 3. Estimación de los riesgos de muerte por cualquier causa (A) y de muerte cardiovascular (B) a través del control glucémico y del tratamiento con antihipertensivos, mujeres frente a varones. HbA_{1c}: glucohemoglobina; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Se conjetura ampliamente acerca de los motivos que inducen este efecto diferencial entre los sexos. En primer lugar, se puede aducir, como se ha demostrado en otros entornos cardiovasculares, que las mujeres reciben un control glucémico y un tratamiento de la DM2 y la IC menos intensivos que los varones¹⁶⁻¹⁸. Sin embargo, pensamos que dicho argumento no es firme para explicar los presentes hallazgos, debido a que no existe un tratamiento bien establecido para la IC-FEC y, a excepción de la mayor prescripción de bloqueadores beta para las mujeres, no hubo diferencias en la prescripción de otros medicamentos al alta. Igualmente, y en lo que respecta al control y el tratamiento de la DM, se hallaron similares valores de HbA_{1c} y tratamientos con antihipertensivos en ambos sexos, salvo por la mayor prescripción de insulina a las mujeres. Además, el exceso de riesgo en el caso de las mujeres no registró variación estadística tras ajustar por los tratamientos y el control glucémico al alta. No obstante, se requieren estudios adicionales que evalúen la influencia de la vigilancia, los cambios terapéuticos y el control glucémico a lo largo del seguimiento. En segundo lugar, se puede conjeturar que la DM2 y la IC se diagnostican en fases más tardías en el caso de las mujeres.

Las mujeres a menudo presentan factores de confusión, como obesidad y valores inferiores de péptidos natriuréticos, que demoran la adopción de una estrategia diagnóstica y terapéutica idónea^{19,20}. Por último, es preciso abordar las causas cardiacas. Las mujeres con DM2 mostraron un fenotipo de IC-FEC más grave, con mayores disfunción diastólica del ventrículo izquierdo o IC del ventrículo derecho²¹. En efecto, las mujeres con DM2 suelen tener una presión arterial pulmonar sistólica más alta y una hipertrofia del ventrículo izquierdo más pronunciada^{22,23}. Se ignoran las razones biológicas de estas

diferencias cardiacas relacionadas con el sexo. Sin embargo, se ha demostrado el empeoramiento de la miocardiopatía diabética que afecta a un sexo en particular en ciertos estudios que miden los cambios estructurales y funcionales de los pacientes diabéticos sin cardiopatía estructural y de los pacientes cardiacos^{21,24}. En otros estudios básicos con ratones se han confirmado dichos cambios y se han ampliado los datos a escala molecular que prueban que la disfunción cardiaca aparece con mayores celeridad y gravedad en las hembras que en los machos²⁵. Se desconoce en parte el mecanismo patogénico que explicaría este comportamiento, aunque se han propuesto ciertas hipótesis. Según una de estas hipótesis, la hiperglucemia perjudicaría en mayor medida la estructura del ventrículo izquierdo de las mujeres²³. Por otro lado, se ha planteado el descenso precoz de concentraciones de la proteína antiapoptótica Pim1 como clave molecular del empeoramiento de la miocardiopatía diabética que afecta a un sexo en particular. De hecho, la recuperación de los valores de Pim1 propició la reversión de los cambios estructurales y moleculares y aumentó la supervivencia de los cardiomiocitos de las hembras diabéticas²⁵. Además, esta diferente respuesta a la DM2 en función del sexo se ha vinculado a la actividad estrogénica²⁶.

Limitaciones

El presente estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio observacional unicéntrico con numerosos factores de confusión posibles. A pesar del ajuste multivariante, no se descarta totalmente la influencia de factores

de confusión residuales. No obstante, este estudio observacional proporciona datos reales, que resultan en especial necesarios a la hora de estudiar a los pacientes que no están debidamente representados en los ensayos clínicos. En segundo lugar, la ausencia de un cribado uniforme de la DM2 y la escasez de información acerca de la duración de la enfermedad, tanto de la DM2 como de la IC, representan también ciertas limitaciones. En tercer lugar, en el presente estudio no se valoraron los cambios de tratamiento (para la IC y antidiabéticos) o del control glucémico en el tiempo. De este modo, no fue posible evaluar la influencia de los cambios evolutivos de estos parámetros. Siguiendo esta línea argumental y teniendo en cuenta que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 y los agonistas del receptor del péptido de tipo glucagón 1 estaban infrautilizados en el momento de realizarse este estudio, tampoco se pudo estimar la influencia de este grupo farmacológico en los presentes hallazgos. En cuarto lugar, es probable que la exclusión de los pacientes fallecidos durante la hospitalización inicial haya introducido algún sesgo de selección. Por último, la falta de valoración homogénea de los parámetros de la función del ventrículo derecho y de la función diastólica izquierda impidió una evaluación pormenorizada de las diferencias cardiacas entre los sexos.

CONCLUSIONES

De los pacientes con IC-FEC, la DM2 confiere mayor riesgo de mortalidad a las mujeres que a los varones. Se precisan estudios adicionales que identifiquen los mecanismos patogénicos subyacentes a estos hallazgos, el efecto diferencial para varones y mujeres y la estrategia terapéutica idónea para mejorar el pronóstico de las mujeres diabéticas con IC-FEC.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La diabetes mellitus y la IC-FEC son comorbilidades frecuentes.
- La diabetes mellitus es un factor de riesgo en la evolución de la IC.
- Existe evidencia del empeoramiento de la miocardiopatía diabética que afecta a un sexo en particular.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- La diabetes agrava el pronóstico de las mujeres con IC-FEC, pero no el de los varones.
- Entre las mujeres diabéticas con insuficiencia cardiaca, se halló exceso de riesgo de mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular e ingresos hospitalarios.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha recibido financiación parcial de las subvenciones de la Sociedad Española de Cardiología: Investigación Clínica en Cardiología, Subvención SEC 2015, CIBERCV 16/11/00420, 16/11/00403, FEDER y PIE15/00013. Los autores no manifiestan otra financiación, relación financiera o conflicto de intereses alguno relacionados con este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lam CSP, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:18-28.
2. Santas E, Valero E, Mollar A, et al. Burden of recurrent hospitalizations following an admission for acute heart failure: preserved versus reduced ejection fraction. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:239-246.
3. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MMY, et al. Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes in Patients with HFpEF and HFrEF and Associated Clinical Outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31:545-549.
4. Sandesara PB, O'Neal WT, Kelli HM, et al. The Prognostic Significance of Diabetes and Microvascular Complications in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Diabetes Care.* 2018;41:150-155.
5. Norhammar A, Schenck-Gustafsson K. Type 2 diabetes and cardiovascular disease in women. *Diabetologia.* 2013;56:1-9.
6. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974;34:29-34.
7. Consideration of Sex as a Biological Variable in NIH-funded Research. Disponible en: <https://orwh.od.nih.gov/sex-sex/nih-policy-sex-biological-variable>
8. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:933-989.
9. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2012;33:1787-1847.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-2200.
11. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc.* 1999;94:496-509.
12. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J.* 2008;29:1377-1385.
13. Chandramouli C, Teng THK, Tay WT, et al. Impact of diabetes and sex in heart failure with reduced ejection fraction patients from the ASIAN-HF registry. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:297-307.
14. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, et al. Clinical and Echocardiographic Characteristics and Cardiovascular Outcomes According to Diabetes Status in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Report From the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation.* 2017;135:724-735.
15. Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, et al. Empagliflozin in women with type 2 diabetes and cardiovascular disease - an analysis of EMPA-REG OUTCOME®. *Diabetologia.* 2018;61:1522-1527.
16. Gustafsson I, Hildebrandt P, Seibaek M, et al. Long-term prognosis of diabetic patients with myocardial infarction: relation to antidiabetic treatment regimen. *Eur Heart J.* 2000;21:1937-1943.
17. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M, et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:771-777.
18. Walsh MN, Jessup M, Lindenfeld JA. Women With Heart Failure: Unheard, Untreated, and Unstudied. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:41-43.
19. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and Natriuretic Peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and Diagnostic Implications for Heart Failure. *Int J Cardiol.* 2014;176:611-617.
20. Dewan P, Rørth R, Jhund PS, et al. Differential Impact of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction on Men and Women. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:29-40.
21. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1991;68:85-89.
22. Uusitupa M, Siitonen O, Pyörälä K, et al. Relationship of blood pressure and left ventricular mass to serum insulin levels in newly diagnosed non-insulin-dependent (type 2) diabetic patients and in non-diabetic subjects. *Diabetes Res.* 1987;4:19-25.
23. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107:448-454.
24. Kiencke S, Handschin R, von Dahlen R, et al. Pre-clinical diabetic cardiomyopathy: prevalence, screening, and outcome. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:951-957.
25. Galvin IF, Madeddu P, Emanuelli C, et al. Rapid onset of cardiomyopathy in STZ-induced female diabetic mice involves the downregulation of pro-survival Pim-1. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:68.
26. Camper-Kirby D, Welch S, Walker A, et al. Myocardial Akt activation and gender: increased nuclear activity in females versus males. *Circ Res.* 2001;88:1020-1027.