

*Donne e salute: corsi di educazione  
professionale continua per i giornalisti*

# **Differenze di Genere nel Diabete in Italia : i dati degli Annali AMD**

***Valeria Manicardi***

***Coordinatore Nazionale Gruppo Donna di AMD***

***Direttore Medicina Ospedale di Montecchio***

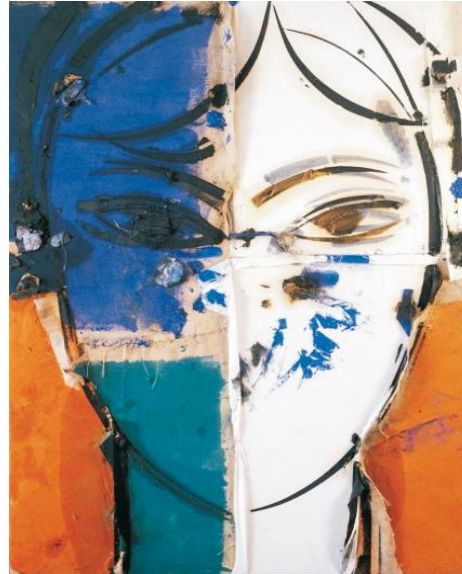
***AUSL di Reggio Emilia***

***7 giugno 2016***



# La Medicina di Genere

**Sesso** = identifica  
le differenze  
biologiche



**Genere** =  
differenze socio-  
culturali, etniche,  
di ruolo,  
comportamentali  
tra l'uomo e la  
donna nella società

**e che sono determinanti di salute**

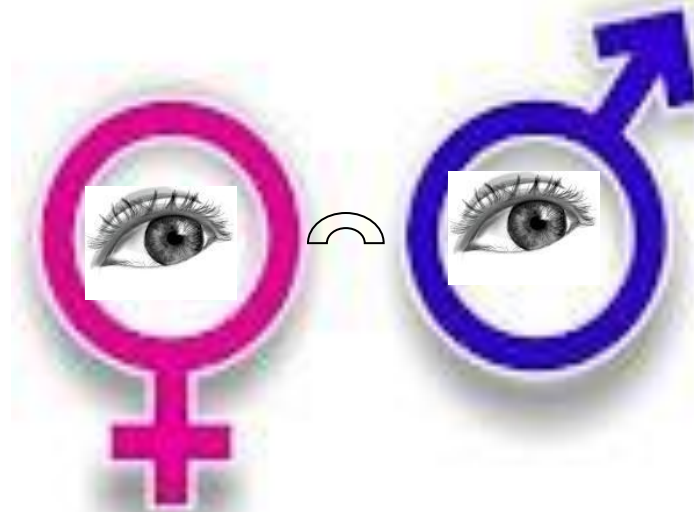
**WHO : Women are not little men**

# La Medicina di Genere

## Medicina di genere

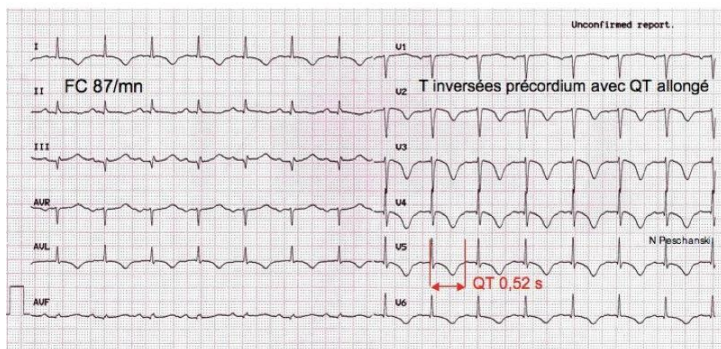


Non è una nuova disciplina, ma un nuovo approccio che attraversa tutte le discipline mediche



**La S di Takotsubo : Morire di crepacuore .  
Perché solo nelle donne ?**

## Tako-tsubo Cardiomyopathie de stress



F3b9 ou Co1b6

**Le differenze di genere nelle  
espressioni della Cardiopatia  
ischemica sono oggetto di studio  
da molto tempo.**





# Pari Opportunità



## Pari Opportunità .... di rischio :

**Le donne Diabetiche sono colpite da Infarto tanto come gli uomini:**

**- hanno perso la protezione ormonale dall'infarto in età fertile**

The Framingham study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women.

-Metanalisi di 37 studi prospettici di coorte - J Gend Specific Med 2002; 5: 27



# Annali di Genere in Diabetologia Dal 2010 ..... al 2016

- **Esistono differenze legate al genere nell' accesso alle cure ?**
- **Esistono differenze legate al genere nella Qualità della Cura erogata ?**
- **Esistono differenze legate al genere nella appropriatezza ed intensità di cura ?**
- **Esistono differenze legate al genere nel profilo di rischio CV ?**



**WHO : Women are not small men**

# Le Monografie di genere

## Differenze di Genere

Nel DT2

Nel DT1



**2012**

*(Diabetes Care 36:3162-3168,2013).*

**415.320 DT2** seguiti da  
**251 servizi** in Italia nel  
**2009.**

**28.802 DT1** seguiti da  
**320 servizi** di diabetologia  
 in Italia nel 2011



**2014**



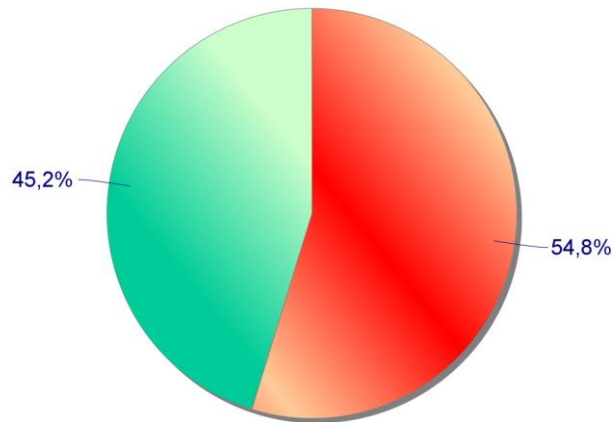
# Distribuzione per genere

Sono stati ottenuti i dati di :

- **180000 Donne** vs **230000 maschi**

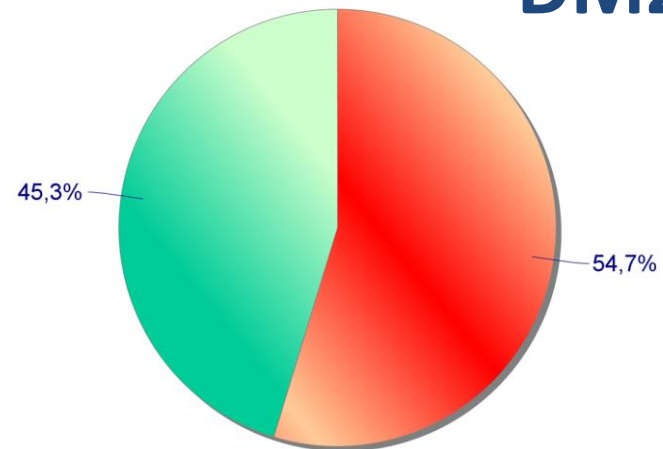
Distribuzione per sesso della popolazione assistita per tipo di diabete

## DM1



Maschi Femmine  
Femmine Maschi

## DM2



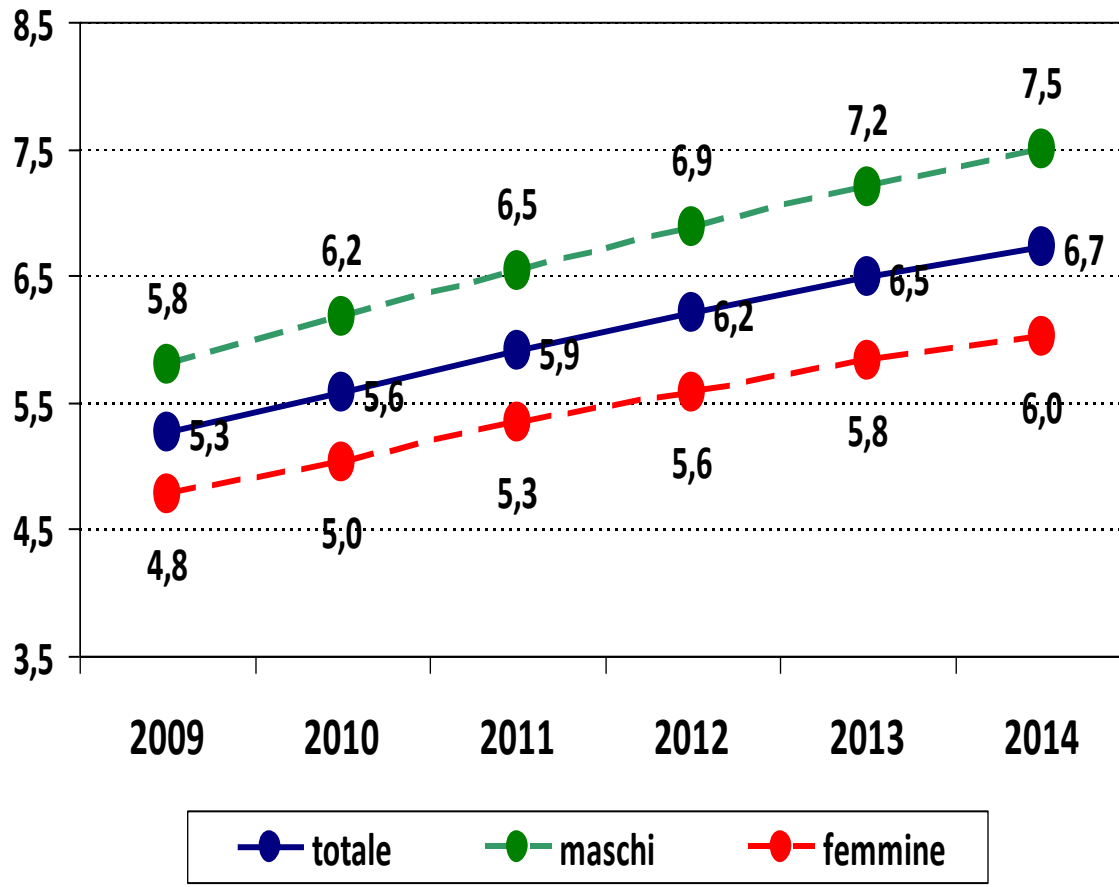
Maschi Femmine  
Femmine Maschi

In entrambi i tipi di diabete si evidenzia una lieve prevalenza del sesso maschile.





# Prevalenza della popolazione adulta con diabete, in Emilia-Romagna



**Anno 2014**

↓

**popolazione RER**

**5,9%**

---

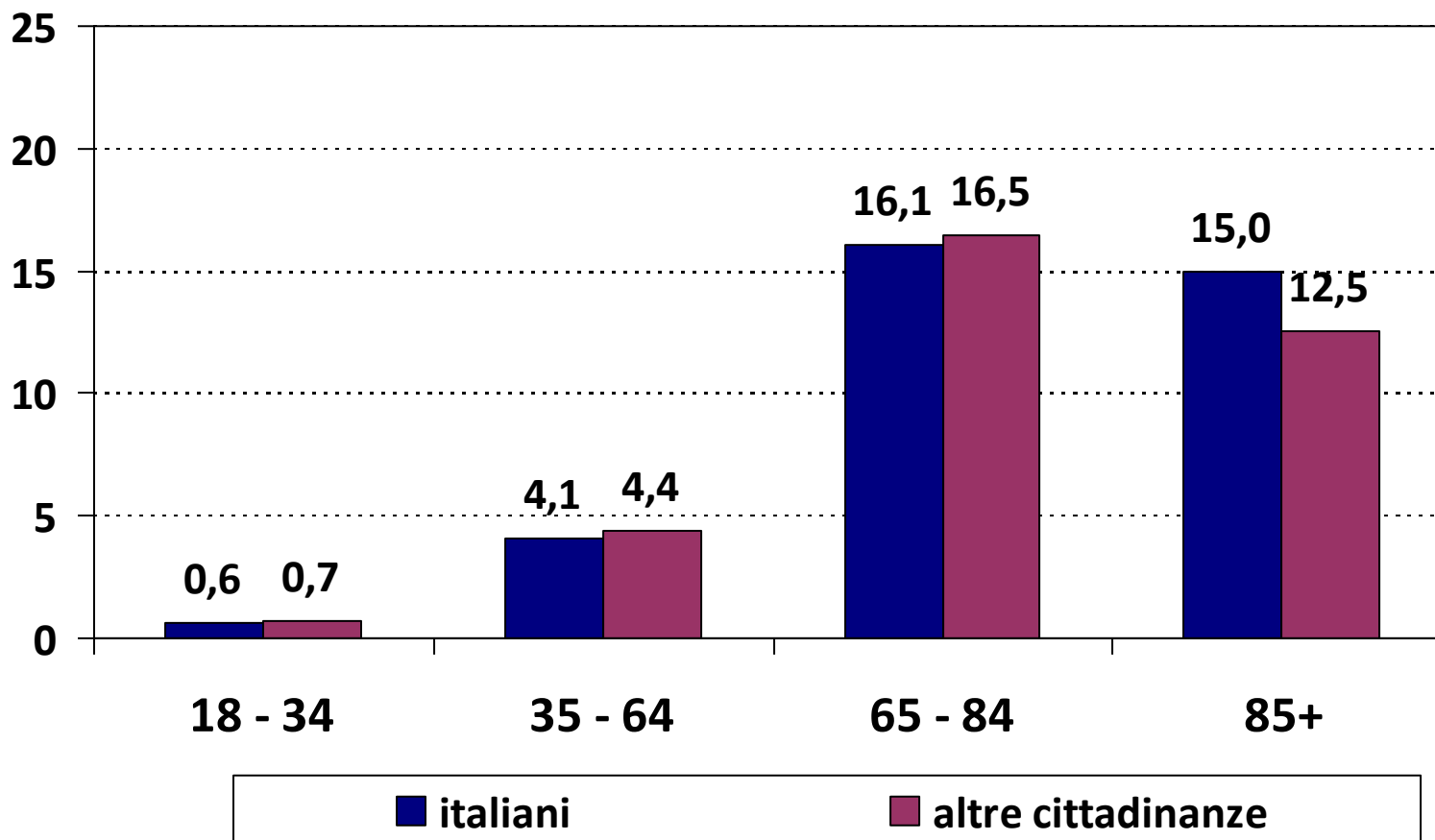
**popolazione RER**

**(≥18 anni)**

**6,7%**

# Prevalenza diabetici, Emilia-Romagna, anno 2014

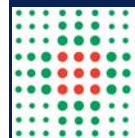
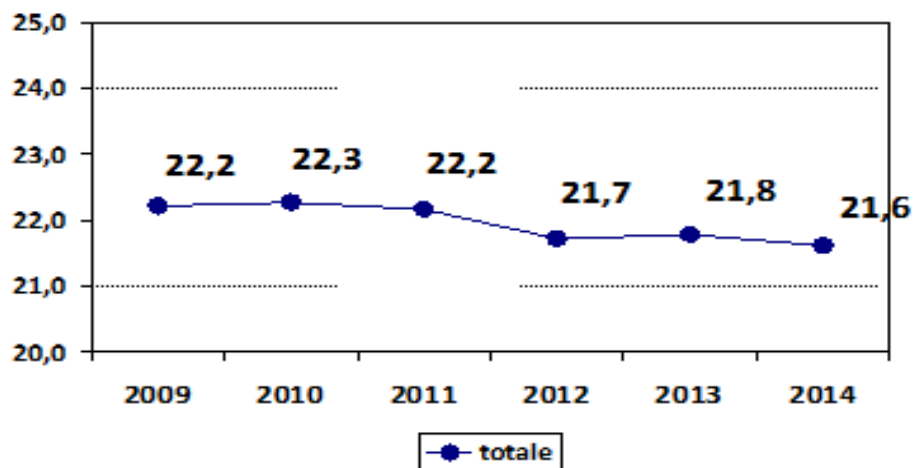
## % su popolazione residente ( $\geq 18$ anni)



## Ricoveri

### diabetici ricoverati per qualunque causa

% su popolazione residente con diabete ( $\geq 18$  anni)

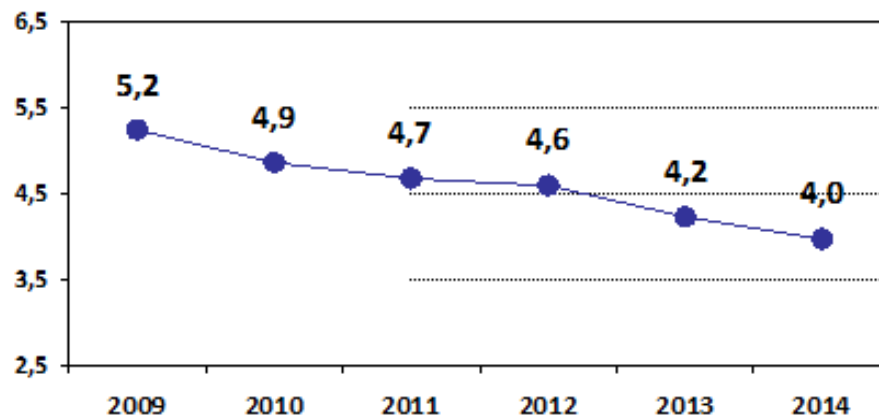


SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia

## Deceduti

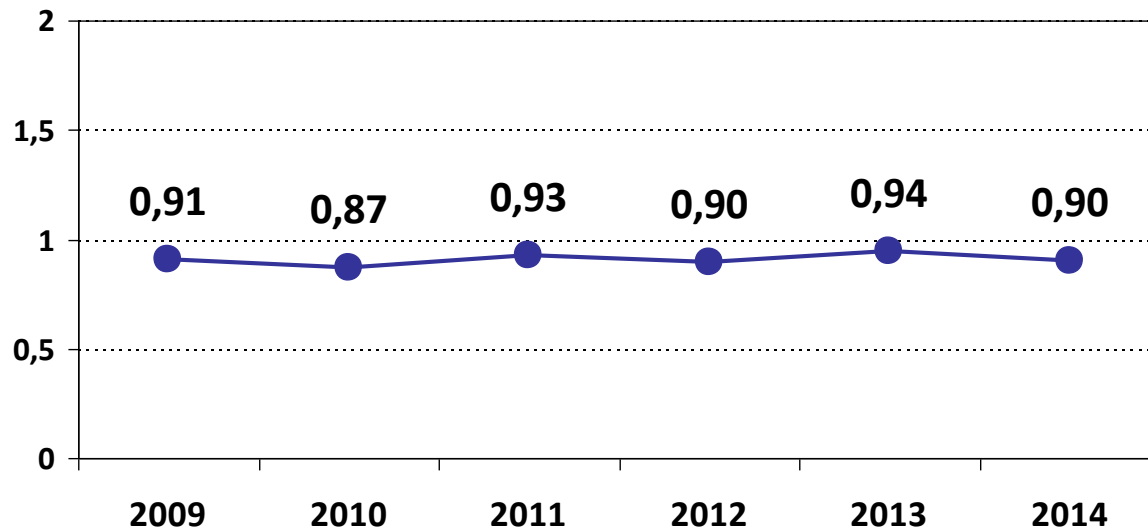
### diabetici deceduti per qualunque causa

% su popolazione residente con diabete ( $\geq 18$  anni)



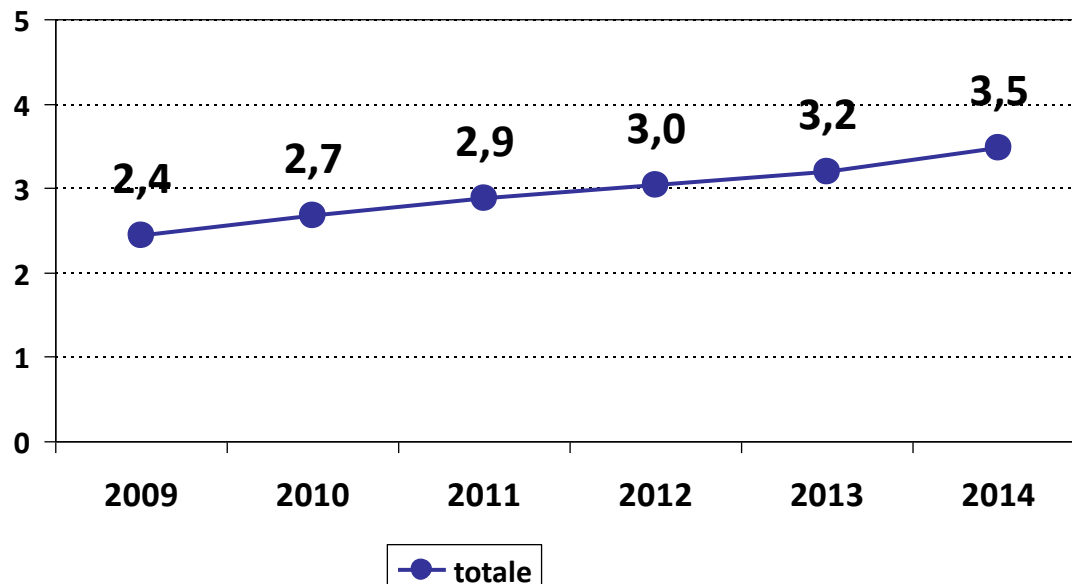
# Infarto (1° episodio)

## % su popolazione con diabete



## Complicanze renali

### % su popolazione con diabete





# DT2

*Diabetes Care* 36:3162–3168, 2013

## Sex Disparities in the Quality of Diabetes Care: Biological and Cultural Factors May Play a Different Role for Different Outcomes



MARIA CHIARA ROSSI, MSCPHARMCHEM<sup>1</sup>  
MARIA ROSARIA CRISTOFARO, MD<sup>2</sup>  
SANDRO GENTILE, MD<sup>3</sup>  
GIUSEPPE LUCISANO, MSCSTAT<sup>1</sup>  
VALERIA MANICARDI, MD<sup>4</sup>  
MARIA FRANCA MULAS, MD<sup>5</sup>  
ANGELA NAPOLI, MD<sup>6</sup>

ANTONIO NICOLUCCI, MD<sup>1</sup>  
FABIO PELLEGRINI, MSCSTAT<sup>1</sup>  
CONCETTA SURACI, MD<sup>7</sup>  
CARLO GIORDA, MD<sup>8</sup>  
ON BEHALF OF THE AMD ANNALS STUDY GROUP\*

**OBJECTIVE**—To investigate the quality of type 2 diabetes care according to sex.

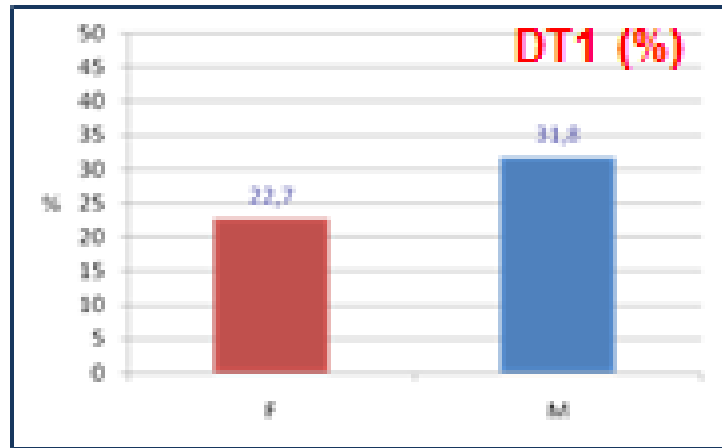
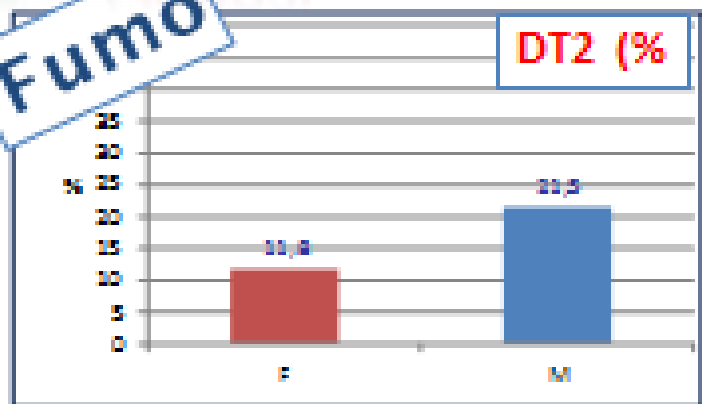
Electronic clinical records of  
236 diabetes outpatient clinics

↓  
Extraction of data routinely  
collected during the year 2009

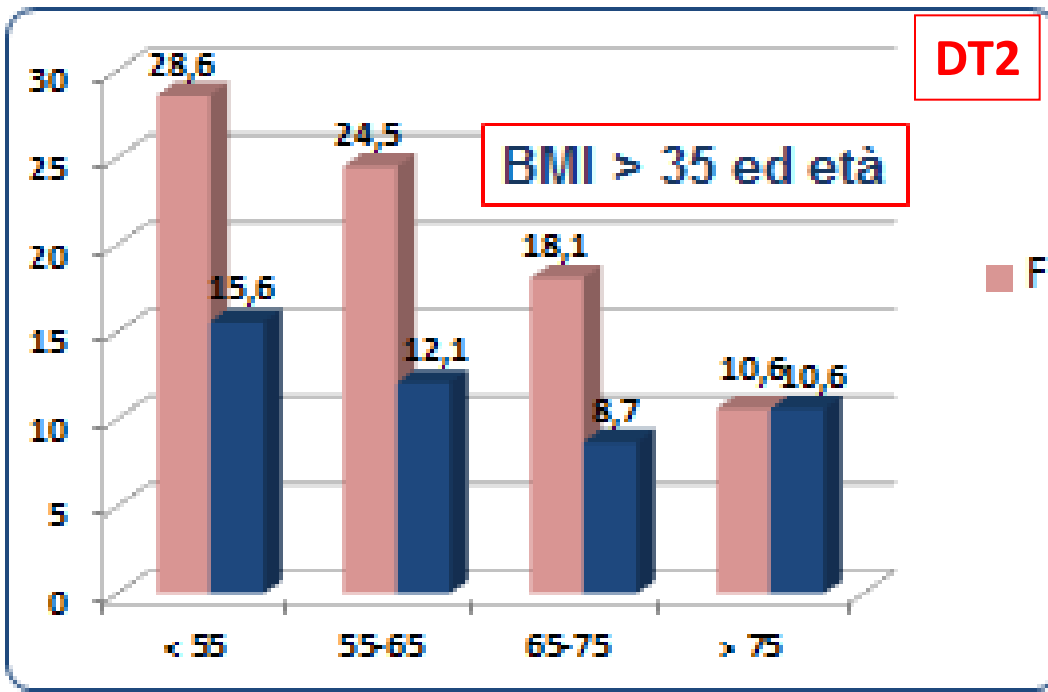
**RESULTS**—Overall, 415,294 patients from 236 diabetes outpatient centers were evaluated, of whom 188,125 (45.3%) were women and 227,169 (54.7%) were men. Women were 14% more likely than men to have HbA<sub>1c</sub> >9.0% in spite of insulin treatment (odds ratio 1.14 [95% CI 1.10–1.17]), 42% more likely to have LDL cholesterol (LDL-C) ≥130 mg/dL (1.42 [1.38–1.46]) in spite of lipid-lowering treatment, and 50% more likely to have BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> (1.50 [1.50–1.54]). Women were less likely to be monitored for foot and eye complications. In 99% of centers, the percentage of men reaching the LDL-C target was higher than in women, the proportion of patients reaching the HbA<sub>1c</sub> target was in favor of men in 80% of the centers, and no differences emerged for blood pressure.

# FdR CV: FUMO e BMI nel Diabete

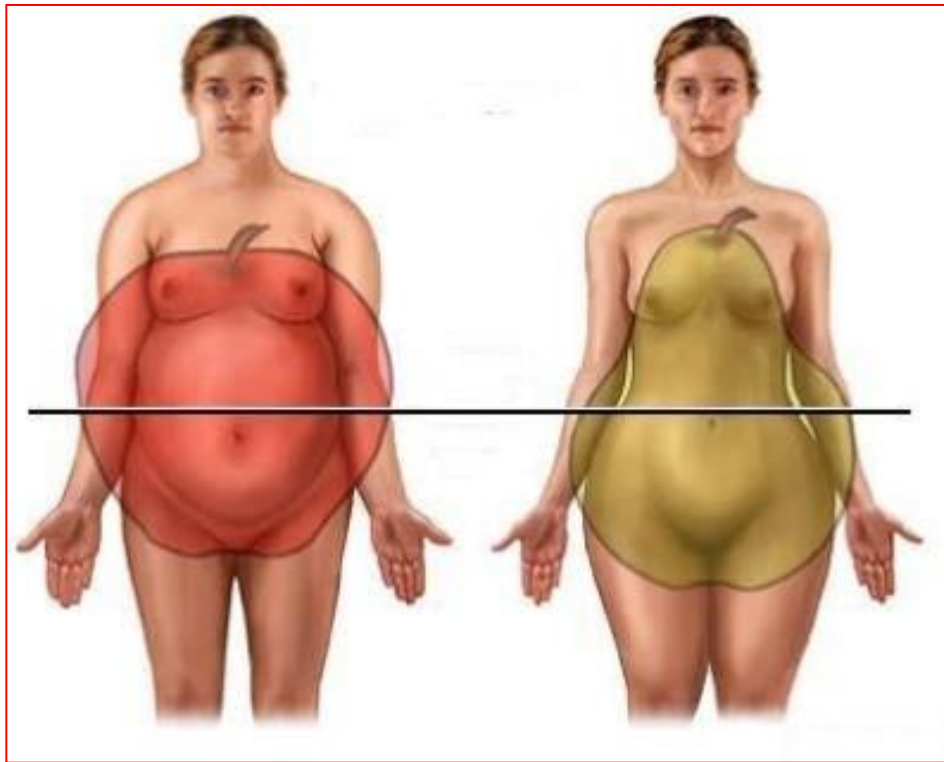
**Fumo**



**BMI**



# Obesità Addominale (Viscerale)





# Differenze di Genere nel DT2 : HbA1c

**Donne con DT2 :  
Età, BMI , e  
Durata di  
Malattia sono più  
elevati ,  
Ma dopo  
aggiustamento :**

		M	F
Età (anni)	→	65.7±11.1	68.4±11.4
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	→	29.1±4.6	30.2±5.9
Fumo (%)		21.5%	→ 11.8%
Durata del diabete (anni)		10.0±9.	→ 11.1±9.7

**Indicatori di esito intermedio:**

**HbA1c ≤7.0%**



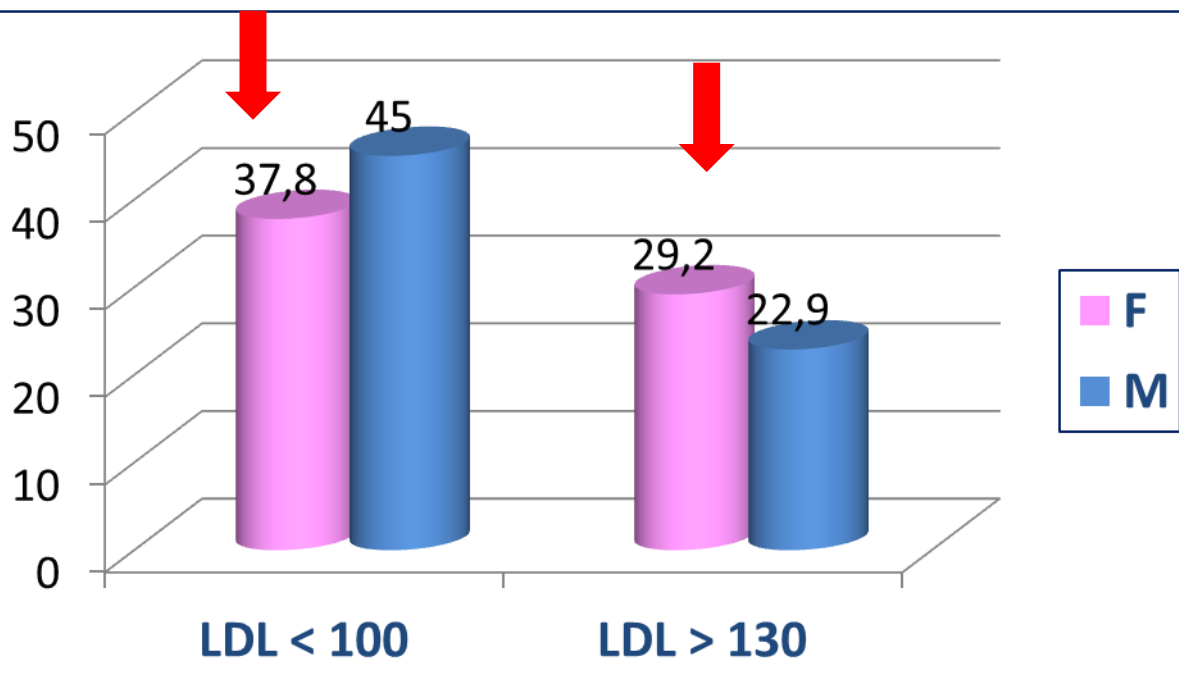
F	M	delta
41.0	44.8	- 3.8
29.9	27.2	+ 2.7

**HbA1c >8.0%**





# Target lipidici aggiustati per età e durata del diabete



L'assetto Lipidico nelle **Donne** resta **significativamente peggiore** anche dopo correzione dei dati per Età e Durata di malattia

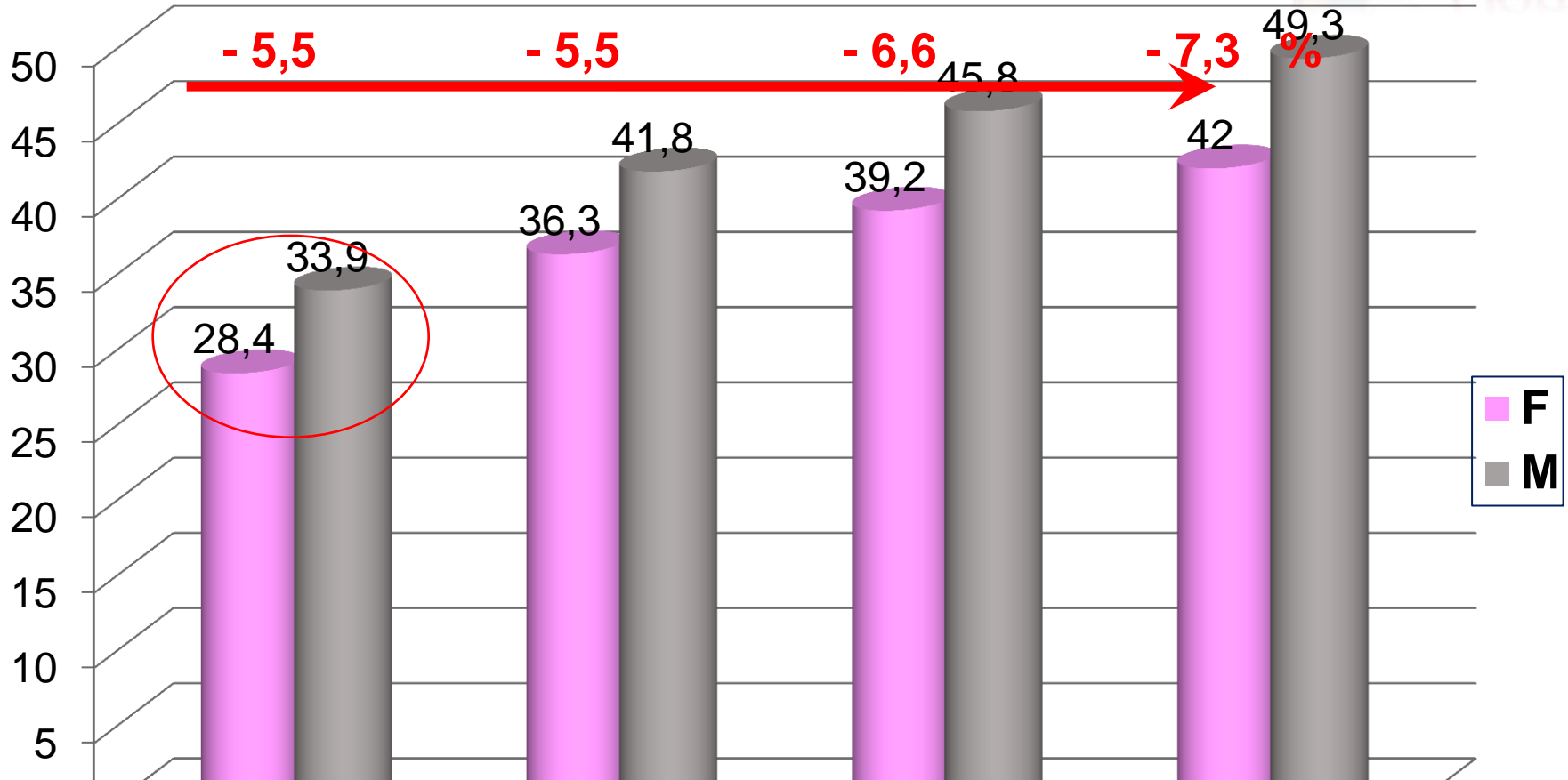
*Il mancato raggiungimento dei target di LDL-C è sempre a sfavore delle Donne con DT2 : - Sia trattate che non trattate con Statine  
- le differenze aumentano con età e durata del DM.*



**→ Le Donne con DT2 più anziane sono a maggior rischio di CHD**

# Outcome Favorevoli e Durata DM:

## LDL Col < 100 mg/dl



**Già alla diagnosi di diabete e in ogni fascia di Durata di malattia la % di LDL a Target è inferiore nelle F vs i M e il divario cresce con la Durata**



ELSEVIER

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/atherosclerosis](http://www.elsevier.com/locate/atherosclerosis)



## Influence of menopause and cholesteryl ester transfer protein (CETP) *TaqIB* polymorphism on lipid profile and HDL subpopulations distribution in women with and without type 2 diabetes

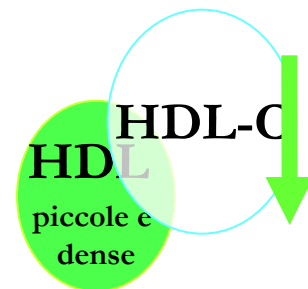
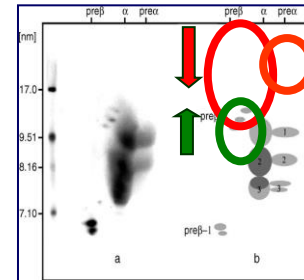
Giuseppina T. Russo<sup>a,\*</sup>, Kathleen V. Horvath<sup>b</sup>, Antonino Di Benedetto<sup>a</sup>, Annalisa Giandalia<sup>a</sup>, Domenico Cucinotta<sup>a</sup>, Bela Asztalos<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Internal Medicine, University of Messina, Italy

<sup>b</sup> Lipid Metabolism Laboratory, IM, USDA, Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University, Boston, MA, USA

	<b>Donne con DM2</b>	<b>Controlli</b>	<b>P</b>
<b>α-1 (mg/dl)</b>	<b>19.32±8.97</b>	<b>23.35±9.58</b>	<b>0.006</b>
<b>α-2 (mg/dl)</b>	<b>41.29±9.62</b>	<b>45.47±8.99</b>	<b>0.005</b>
<b>α-3 (mg/dl)</b>	<b>18.18±5.56</b>	<b>16.36±3.74</b>	<b>0.02</b>
<b>α-4 (mg/dl)</b>	<b>10.90±3.58</b>	<b>9.71±3.07</b>	<b>0.02</b>
<b>Pre-α1 (mg/dl)</b>	<b>5.51±3.39</b>	<b>6.74±3.46</b>	<b>0.02</b>
<b>Pre-α2 (mg/dl)</b>	<b>6.77±2.99</b>	<b>7.10±2.48</b>	<b>-</b>
<b>Pre-α3 (mg/dl)</b>	<b>2.46±0.97</b>	<b>1.95±0.63</b>	<b>0.0001</b>
<b>Pre-β1 (mg/dl)</b>	<b>15.30±7.90</b>	<b>15.10±9.81</b>	<b>-</b>
<b>Pre-β2 (mg/dl)</b>	<b>1.84±1.02</b>	<b>2.36±1.24</b>	<b>0.004</b>

**Donne DM2 senza CHD hanno lo Stesso profilo sottopopolazioni HDL degli uomini con pregresso IMA**



# Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies

Rachel Huxley, Federica Barzi, Mark Woodward

BMJ, 21 December 2006

## Abstract

**Objective** To estimate the relative risk for fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women.

**Design** Meta-analysis of prospective cohort studies.

**Data sources** Studies published between 1966 and March 2005, identified through Embase and Medline, using a combined text word and MESH heading search strategy, in addition to studies from the Asia Pacific Cohort Studies Collaboration.

**Review methods** Studies were eligible if they had reported estimates of the relative risk for fatal coronary heart disease comparing men and women with and without diabetes. Studies were excluded if the estimates were not adjusted at least for age.

**Results** 37 studies of type 2 diabetes and fatal coronary heart disease among a total of 447 064 patients were identified. The rate of fatal coronary heart disease was higher in patients with diabetes than in those without (5.4 v 1.6%). The overall summary relative risk for fatal coronary heart disease in patients with diabetes compared with no diabetes was significantly greater among women than it was among men:

**Donne con DM2 hanno un rischio aumentato del 50% di eventi CV fatali rispetto ai maschi**

reduced but still highly significant. The pooled ratio of the relative risks (women: men) from the 29 studies with multiple adjusted estimates was 1.46 (1.14 to 1.88).

**Conclusions** The relative risk for fatal coronary heart disease associated with diabetes is 50% higher in women than it is in men. This greater excess coronary risk may be explained by more adverse cardiovascular risk profiles among women with diabetes, combined with possible disparities in treatment that favour men.

RR F vs M nei 29 studi corretti per fattori confondenti = 1,49

**Le Donne Diabetiche hanno il 50%** in più di rischio di Eventi CV fatali rispetto ai Maschi.

Cause :

- Peggior profilo di rischio
- Sottotrattamento con Statine, ASA, Antiipertensivi

Recent studies found that men with diabetes or established cardiovascular disease are more likely to receive aspirin, statins, or antihypertensive drugs than are women. For example, one study

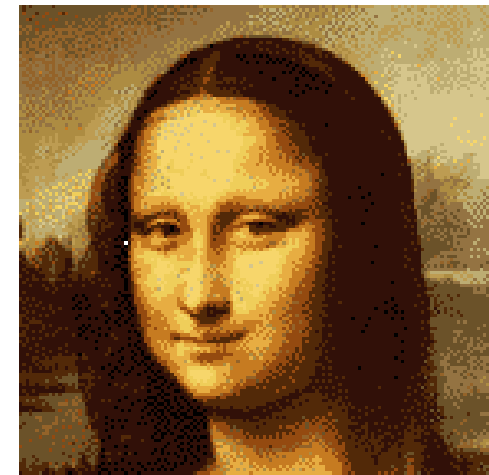
the United Kingdom prospective diabetes study,<sup>40</sup> where women with diabetes were significantly less likely to use aspirin compared with men. In two recent studies from the United States, women with diabetes were also less likely to be treated with aspirin and lipid lowering agents or to achieve recommended levels of blood pressure or low density lipoprotein cholesterol than were men.<sup>40-41</sup> Therefore more



# EBM: Sottotrattamento delle donne con diabete vs uomini

- Tonstad S. – Undertreatment and overtreatment with statins:the Oslo H Study 2000-2001. *J. Intern Med* 2004;255:494.
- Cull CA - Changing aspirin use in patients with type 2 diabetes in the UKPDS. *Diab Med* 2004;21:1368
- Wexler DJ- Sex disparities in treatment of cardiovascular Risk factors in p. with T2D. *Diabetes Care* 2005;28:7
- Persell SD - Health care utilization among adults with diabetes. *Arch Intern Med* 2004;164:2492
- Mesan ML- Sex differences in hypertension-related renal and cardiovascular diseases in Italy: the I-DEMAND study. *J.Hypertens.* 2012 Nov 7

**WHO : Women are not little men**



## AHA Scientific Statement

### Sex Differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes Mellitus

#### A Scientific Statement From the American Heart Association

Judith G. Regensteiner, PhD, FAHA, Co-Chair; Sherita Golden, MD, MHS, FAHA, Co-Chair; Amy G. Huebschmann, MD, MSc; Elizabeth Barrett-Connor, MD, FAHA; Alice Y. Chang, MD, MSc; Deborah Chyun, PhD, RN, FAHA; Caroline S. Fox,\* MD, FAHA; Catherine Kim, MD, MPH; Nehal Mehta, MD, MSCE; Jane F. Reckelhoff, PhD, FAHA; Jane E.B. Reusch, MD; Kathryn M. Rexrode, MD, MPH; Anne E. Sumner, MD, FAHA; Francine K. Welty, MD, FAHA; Nanette K. Wenger, MD, FAHA; Blair Anton, MLIS, MS, AHIP; on behalf of the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Hypertension

The prevalence of diabetes mellitus (DM) is increasing at a rapid rate. In the United States in 2012, 29.1 million Americans, or 9.3% of the population, had DM.<sup>1</sup> Currently, ≈1 in 13 people living in the United States has DM, and 90% to 95% of these individuals have type 2 DM (T2DM).<sup>2</sup> Overall, the prevalence of T2DM is similar in women and men. In the United States, ≈12.6 million women (10.8%) and 13 million men (11.8%) ≥20 years of age are currently estimated to have T2DM.<sup>2</sup>

Among individuals with T2DM, cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of morbidity and mortality and accounts for >75% of hospitalizations and >50% of all deaths.<sup>3</sup> Although nondiabetic women have fewer cardiovascular events than nondiabetic men of the same age, this advantage appears to be lost in the context of T2DM.<sup>4,5</sup> The reasons for this advantage are not entirely clear but are likely multifactorial with contributions from inherent physiological differences, including the impact of the sex hormones, differences in cardiovascular risk factors, and differences between the sexes in the diagnosis and treatment of DM and CVD.<sup>6</sup> In addition, there are racial and ethnic factors to consider because women of ethnic minority backgrounds have a

higher prevalence of DM than non-Hispanic white (NHW) women.

This scientific statement was designed to provide the current state of knowledge about sex differences in the cardiovascular consequences of DM, and it will identify areas that would benefit from further research because much is still unknown about sex differences in DM and CVD. Areas that are discussed include hormonal differences between the sexes and their possible effects on the interaction between DM and CVD, sex differences in epidemiology, ethnic and racial differences and risk factors for CVD in DM across the life span, sex differences in various types of CVD and heart failure, and sex differences in the effects of treatments for DM, including both medications and lifestyle. In addition, there is discussion about risk factors that are specific to women, including gestational diabetes mellitus (GDM) and polycystic ovarian syndrome (PCOS), which affect CVD risk. Table 1 focuses on sex differences in CVD risk factors and outcomes in DM, and Table 2 provides information about sex differences in CVD treatments and interventions in DM. Table 3 contains some of the important ideas for research in sex differences in the cardiovascular consequences of DM.

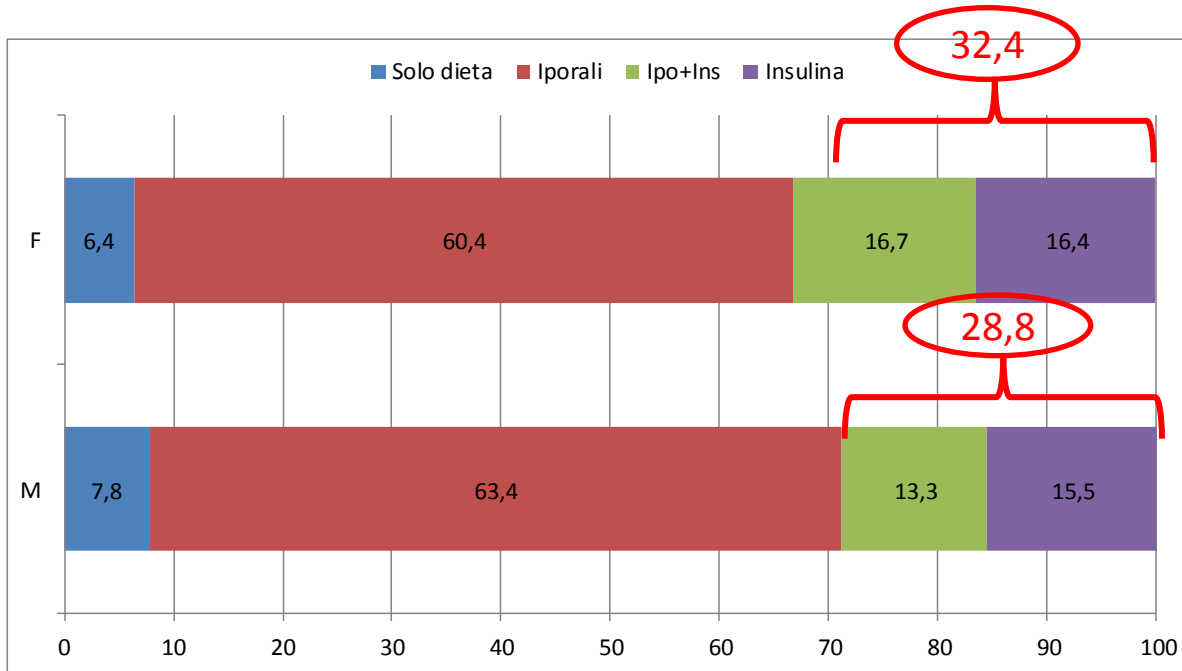
## Statement dell'AHA su Mortalità e rischio cardiovascolare nelle donne con Diabete T2 : sottotrattamento dell donne con Diabete rispetto ai maschi

## CORRIERE della SERA \_Salute Domenica 17 gennaio 2016





# DT2 – Trattamento del diabete . Appropriatezza e Intensità



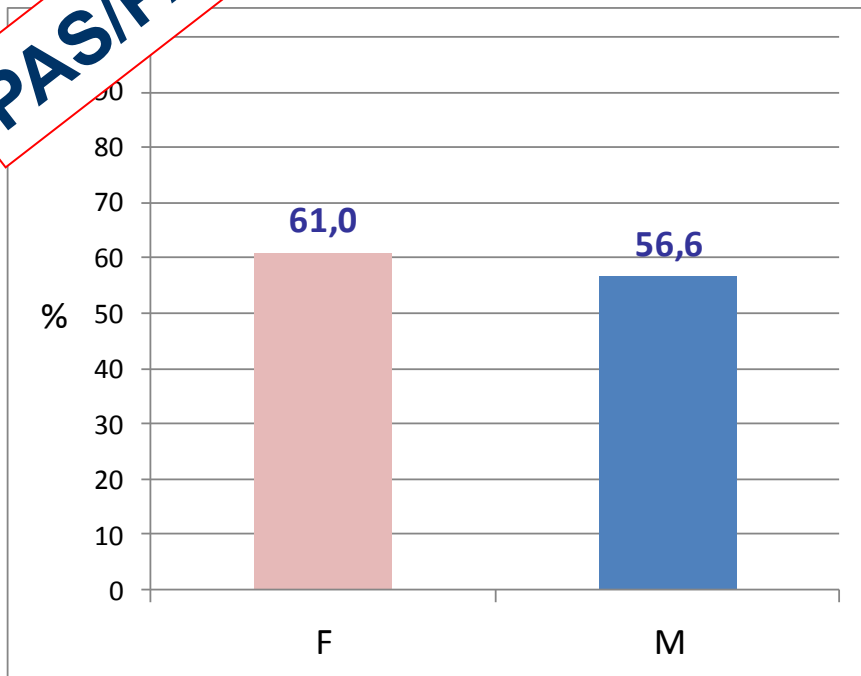
No insulina con HbA1c > 9.0%

	F	M
	37.8	43.5

**Le donne sono trattate più intensamente :  
con Insulina e Insulina + Ipo-Orali**

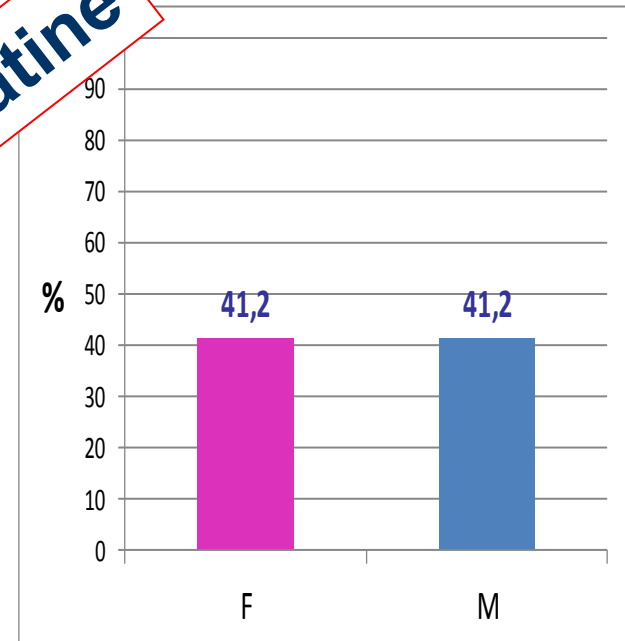
# DT2 - Intensità di Trattamento

**PAS/PAD**



## Farmaci Ipolipemizzanti

**Statine**



**Le donne sono più frequentemente trattate con farmaci antiipertensivi e con più di 2 farmaci.**

**Stessa % di M e F trattati con ipolipemizzanti (statine)**



# RISPOSTA alle STATINE

## **Statin Therapy for Secondary Prevention: Is There a Gender Difference? Test for Interaction in Meta-Analysis Revisited**

Gutierrez et al,<sup>1</sup> in an analysis of 11 trials with 43,193 patients, concluded that statin therapy has no benefit on stroke and all-cause mortality in women. The investigators found statistically significant 21% and 18% reductions in mortality and stroke with statins for men but only 19% and 8% reductions in women, which did not reach statistical signifi-

**Risposta alle statine**

- 1 – donne meno rappresentate**
- 2 – la terapia con Statine non ha effetti benefici sullo Stroke e su tutte le cause di morte nelle Donne Diabetiche in Prev 2aria.**

Ricerca sugli animali



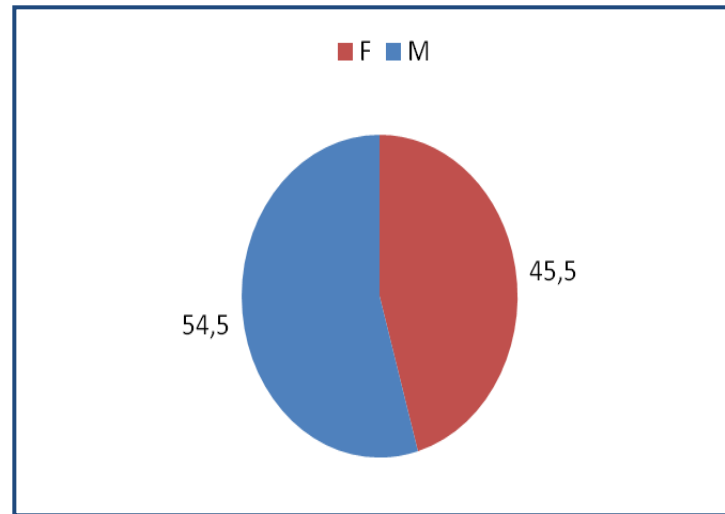
Ricerca sugli umani



***Donne poco rappresentate nei trials clinici!!!!***







- 28.802 DT1 seguiti da 320 servizi di diabetologia in Italia.
- **M e F** sono risultati simili per età (F:  $45 \pm 16$  a.; M:  $45 \pm 17$  a)
- e durata del Diabete (F:  $19 \pm 13$  a., M:  $18 \pm 13$  a).





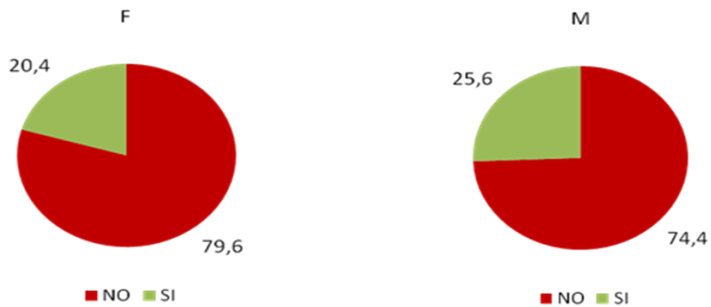
# DT1 – Raggiungimento dei target

Indicatori di outcomes intermedi		<i>F (%)</i>	<i>M (%)</i>	<i>p</i>
HbA1c $\leq$ 7.0% ( $\leq$ 53 mmol/mol)		20.4	25.6	<0.0001
LDL-C <100 mg/dl	 =	41.5	41.4	0.91
BP $\leq$ 130/80 mmHg		69.5	61.5	<0.0001
Presence of micro/ macroalbum.		24.7	30.2	<0.0001

Le donne con DT1 raggiungono di meno il target di HbA1c vs i maschi, mentre ottengono risultati simili per l'LDL-Col, e migliori per quanto concerne il target di Pressione Arteriosa.

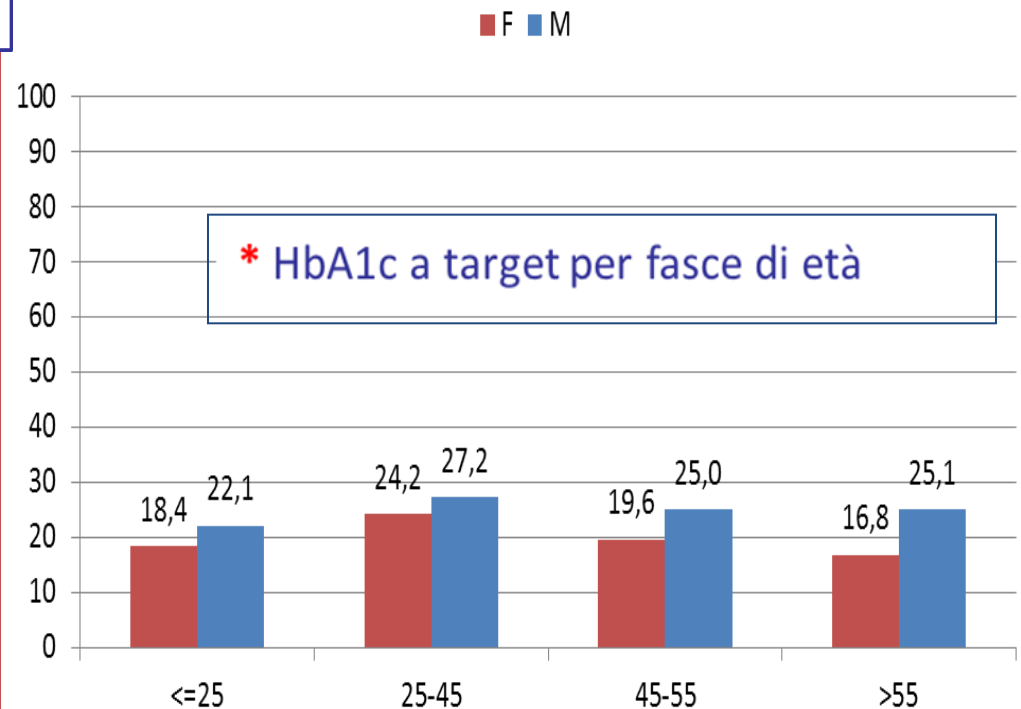


HbA1c  $\leq$  7% (53 mmol/mol)



**HbA1c**

**Le F con DT1** hanno un peggior controllo metabolico rispetto ai **M**, in tutte le fasce di età.

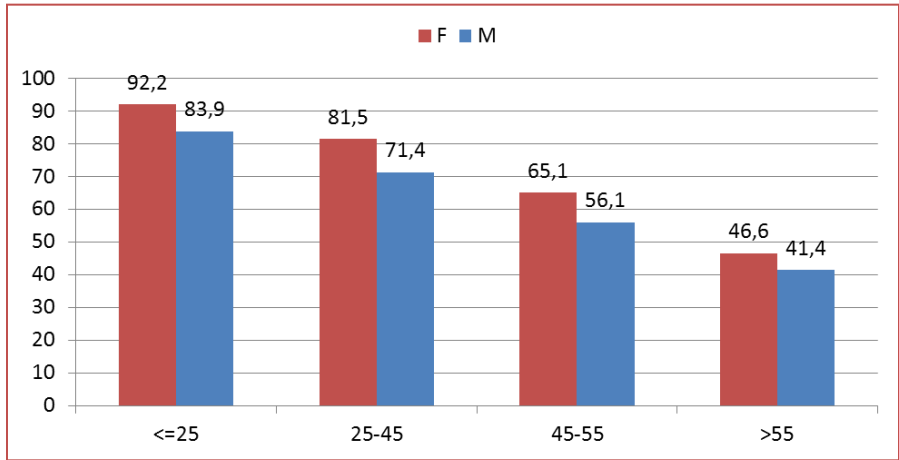
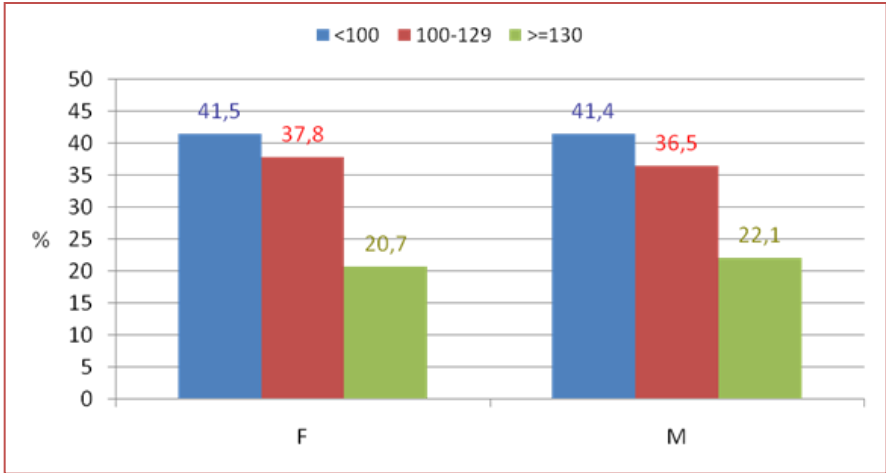




# Lipidi e PA

**LDL-Colesterolo :**  
Il 41% di M e F è a target.

**PAS/PAD:** l'andamento della PA a target è sempre a favore delle F.

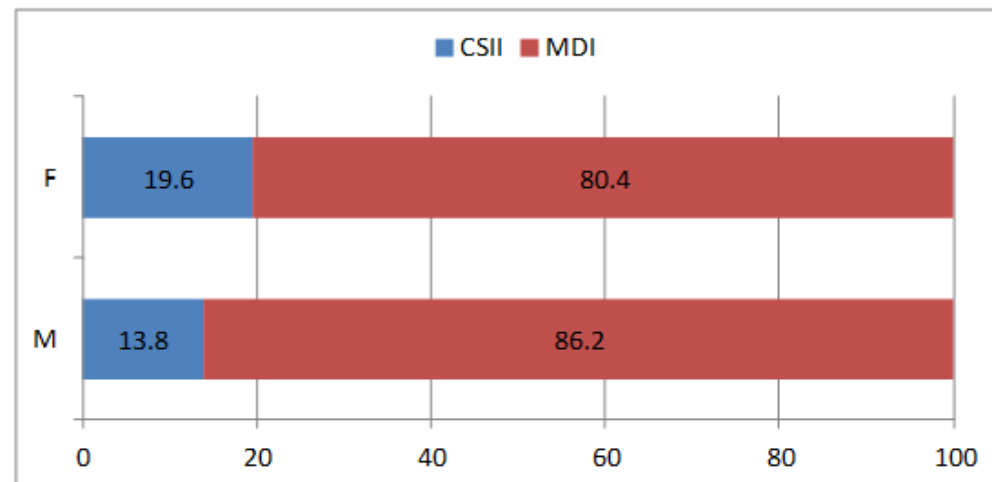


L'assetto lipidico è simile nei M e nelle F :  
stesso trattamento con statine e stessa % di raggiungimento dei target.



## Multiiniettiva (MDI) vs Microinfusore (CSII)

- **Le F sono più spesso trattate con CSII dei M (19,6 vs 13,2%),** ma raggiungono il target di HbA1c sempre in % inferiore vs i M
- **Da MDI a CSII:**
  - F a target da 19,3 a 25,1%;
  - M a target da 24,7 a 31,2%



## Le Donne con DT1 sono più trattate con Microinfusori da Insulina



- Documento Regionale appena approvato



**SENSORI e MICROINFUSORI**



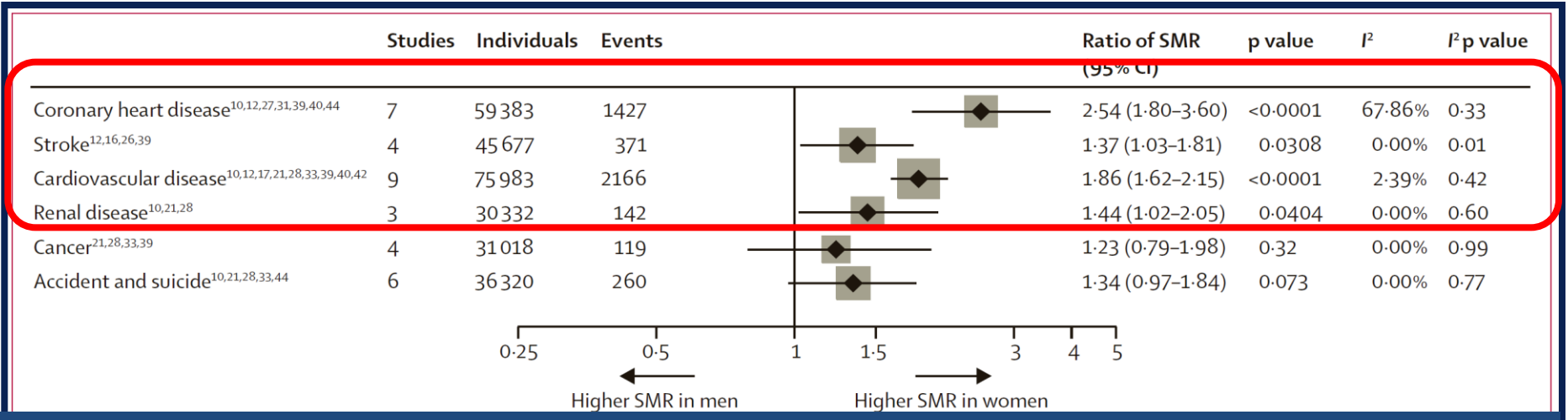


# Rischio di Morte nel DT1: differenze di genere

**Metanalisi** di 26 studi che hanno incluso **214.114** individui e **15.273** eventi .

*Lancet Diabetes Endocrinol 2015;  
3: 198-206*

**End point – Mortalità da tutte le cause**

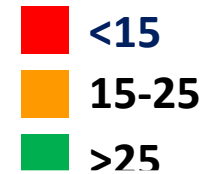


**Mortalità per tutte le cause nelle Donne :+ 40%**

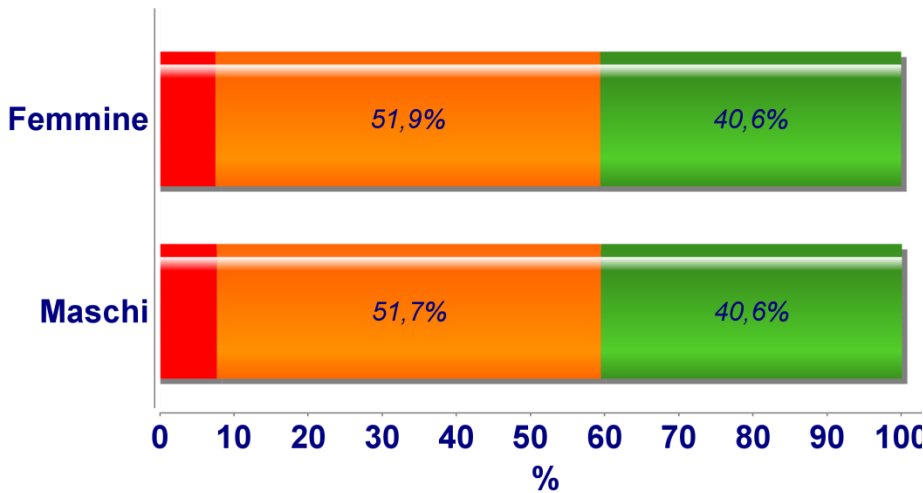
*Huxley at all - Risk of all –cause mortality and vascular events in Women vs Men with T1D: a sistematic review and metanalisi.*



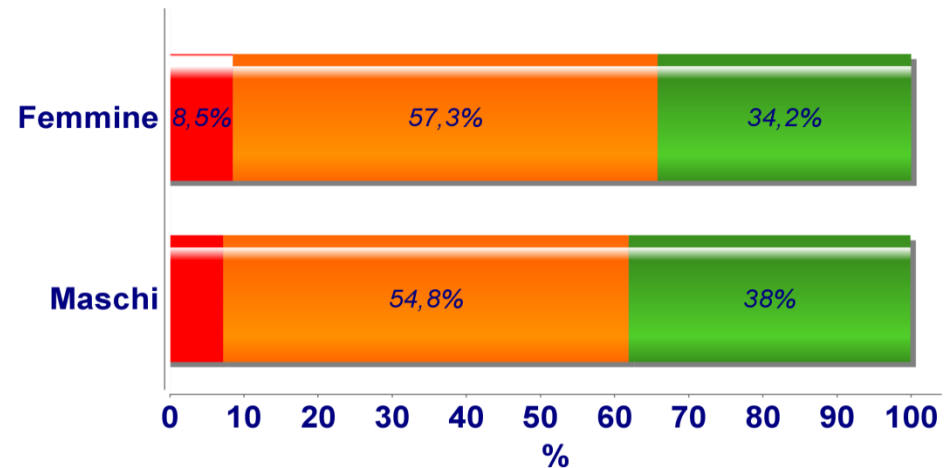
Misura riassuntiva di qualità di cura. Correla con il rischio di eventi Cardio-Vascolari



## DM1



## DM2



L'analisi per genere mostra come, nel DM1, non ci sia alcuna differenza tra i sessi riguardo le classi di score di qualità. Nel DM2, la quota di soggetti con punteggi <15 e fra 15 e 25 è invece superiore nelle donne.



# Conclusioni - 1

- **Le Donne con DT2** hanno un **peggior profilo di rischio CV** , nonostante il **sovra-trattamento con insulina o con terapia combinata** e il **medesimo trattamento con Statine vs gli uomini**
- **Le Donne con DT1** hanno **maggiori difficoltà ad ottenere un buon compenso metabolico**, indipendentemente dal trattamento (**CSII o MDI**) e nonostante siano **più trattate con CSII**.
- **Non ci sono differenze nella qualità di cura nel DT1** ,ma in entrambi i sessi c'è un miglioramento del compenso quando sono trattati con **CSII**.
- La uniformità dei dati tra i centri depone per la **esistenza di differenze biologiche/ormonali** che condizionano i risultati a sfavore delle donne sul fronte dei lipidi nel DT2, e sul compenso metabolico nel DT1 , così come i risultati sul controllo pressorio a sfavore degli uomini con DT1.



# Problemi aperti

- **Se il peggiore profilo di rischio CV** nelle donne con **DT2** può spiegare la maggiore mortalità CV nelle donne vs gli uomini con DT2
- Il **peggior compenso metabolico nel DT1** può spiegare la maggiore mortalità CV e per tutte le cause nelle donne con DT1 ? (metanalisi)
- C'è un problema di ridotta sensibilità all'insulina ? di diversa risposta ai farmaci (statine , ma anche ad altre terapie del diabete)?
- **Occorrono strategie educative e approcci terapeutici personalizzati e differenziati per genere per annullare le differenze**



# 22 aprile 2016

## G. della Salute della Donna -

**COSA FARE SUBITO ?**

**per ridurre il rischio CV Globale  
nella Donna con Diabete ?**



- **trattare SUBITO !**
- **Verificare l'aderenza !**
- **Intensificare il trattamento !**
- **Perseguire i Target !**

**tenendo conto delle differenze ....**





# .....ma anche prendersi cura di sè

- 1. Non ci sono differenze nella qualità di cura erogata nella Rete Italiana dei servizi per il Diabete in Italia**

**Come ridurre il Rischio Cardio Vascolare nelle Donne con DT2 :**

**+ OBESITA' → - attività fisica ?**





**onda**

*Osservatorio nazionale sulla salute della donna*

**"Quando le donne stanno bene,  
tutto il mondo sta meglio"  
*Amartya Sen***

**Grazie dell'attenzione**