

## GRUPPO MEDICINA DI GENERE

## Differenze di sesso e genere per rischio, meccanismi fisiopatologici e complicanze del diabete mellito tipo 2



a cura di G. Speroni

È stata recentemente pubblicata una review di Alexandra Kautzky-Willer, Jürgen Harreiter e Giovanni Pacini, che prende in esame differenze biologiche e differenti influssi culturali, ambientali, sociali ed economici nei riguardi di rischio, sviluppo, presentazione e outcomes del DMT2.

### Premesse

Le linee guida internazionali per la gestione del DMT2 tengono conto di fattori quali età, durata di malattia, comorbidità, complicanze, ambiente sociale, ma non di sesso e genere, anche se sempre maggiori evidenze si vanno accumulando sull'importanza delle differenze legate a sesso e genere nei riguardi di epidemiologia, fisiopatologia, trattamento e outcomes del DMT2.

### Epidemiologia

Con l'età la prevalenza del DMT2 aumenta con piccole differenze fra i sessi. L'obesità è il principale fattore di rischio per il DMT2 in entrambi i sessi e la prevalenza del DMT2 ricalca quella dell'obesità nei diversi paesi. Più donne sono sovrappeso o obese dopo i 45 anni, mentre i maschi sono più sovrappeso in età più giovane. Complessivamente sono più i maschi con diabete che le femmine e l'incidenza aumenta con

*Abbreviazioni* - BAT: tessuto adiposo bruno; BMI: indici di massa corporea; CVD: malattie cardiovascolari; CHD: cardiopatia ischemica; FA: acidi grassi; GDM: diabete mellito gestazionale; GLP-1: glucagon-like peptide-1; HPA: ipotalamo-ipofisi-surrene; IFG: iperglicemia a digiuno; IGT: ridotta tolleranza glucidica; NGM: normale metabolismo glucidico; IGM: alterato metabolismo glucidico; PCOS: sindrome dell'ovario policistico; SES: stato socioeconomico; DMT2: diabete mellito tipo 2; WCR: circonferenza vita.

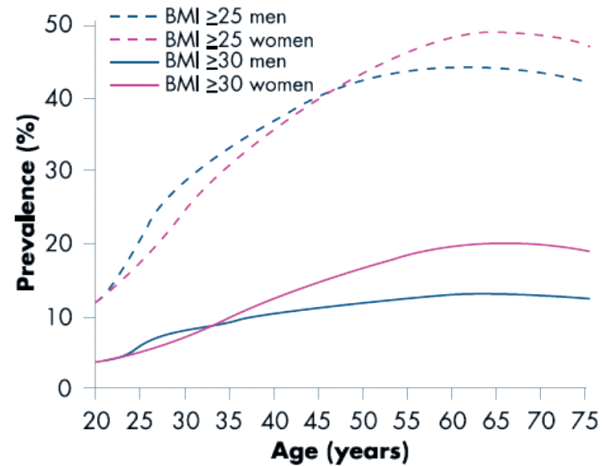
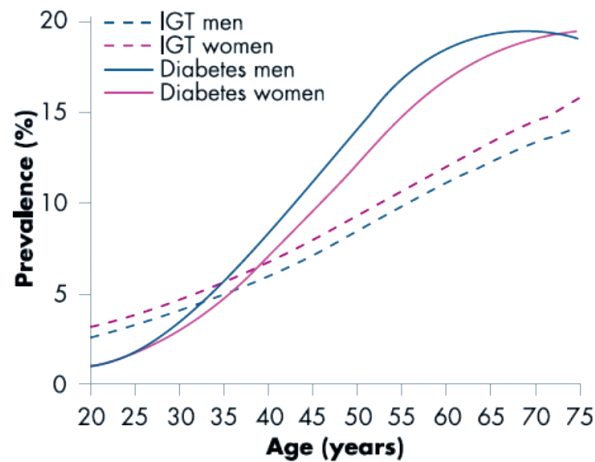
l'età in entrambi i sessi, raggiungendo livelli molto elevati nelle donne in età avanzata. La prevalenza di prediabete differisce nei due sessi: l'uomo più spesso sviluppa IFG, mentre la donna più spesso IGT.

### Fattori di rischio biologici

Le differenze in composizione corporea, l'entità e la distribuzione del grasso sono alla base delle differenze nel rischio di DMT2 nei 2 sessi. In età media gli uomini europei al momento della diagnosi di diabete hanno un più basso BMI delle donne. Le donne diabetiche sono più obese dei maschi diabetici e dimostrano una forte associazione fra incremento del BMI e rischio di DMT2.

La distribuzione del grasso nei due sessi dalla pubertà si differenzia: le femmine hanno più grasso in regione femoro-glutea, mentre i maschi in regione addominale. Il grasso viscerale è maggiore nei maschi, mentre nelle femmine prevale quello sottocutaneo. Anche il grasso epatico è maggiore nei maschi rispetto alle femmine di pari età e BMI. Nei maschi il grasso viscerale è maggiore per ogni quantità di grasso corporeo rispetto alla donna ed è un forte predittore di rischio cardiometabolico, mentre nella donna lo è il rapporto grasso viscerale/grasso sottocutaneo. Gli estrogeni sembrano avere un effetto protettivo in età premenopausale. Con l'età ed in particolare con la menopausa e la caduta degli estrogeni anche nella donna aumenta il grasso addominale e viscerale. Differenze riguardano massa e attività di BAT che sembra maggiore nelle donne e inversamente correlato con l'età nei due sessi. Diversità nei due sessi sono descritte anche nella produzione di adipochine in particolare leptina e adiponectina. Fetuina-A, proteina prodotta dal fegato, Copeptina, pro-ormone prodotto dall'ipotalamo e Proneurotensina, neurotrasmettitore, sembrano promettenti biomarkers di rischio di DMT2 nella donna, ma non nell'uomo.

Un adeguato equilibrio androgeni/estrogeni ha un ruolo importante nel metabolismo energetico, composizione corporea e funzione sessuale. Simili alterazioni cardiometaboliche sono descritte nelle donne con eccesso di androgeni e negli uomini con deficit androgenico. La PCOS descrive una specifica condizione della donna caratterizzata da eccesso di androgeni e iperinsulinemia correlata con obesità, DMT2 e rischio cardiometabolico. Il GDM conferisce alla donna un rischio 7 volte maggiore di sviluppare DMT2 rispetto alla NGT durante la gravidanza.



International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th 2013. World Health Organization. Raised fasting blood glucose Data by country. Global Health Observatory Data Repository, 2015.

### Fattori di rischio psicosociali

Fattori sociali modificabili, come basso livello culturale, occupazione e basso reddito contribuiscono in gran parte a stili di vita non salutari e a disparità sociali responsabili di alto rischio di obesità e DMT2. Lo stato socio-economico (SES) è inversamente associato con la prevalenza di obesità e DMT2 nei paesi sviluppati. Vari studi hanno dimostrato come i vari indicatori di SES correlino con inattività fisica, adiposità addominale e DMT2 nelle donne. Il SES correla in entrambi i sessi con il rischio di DMT2, ma le donne sembrano essere più vulnerabili. Le donne sembrano anche essere più sensibili nei riguardi degli effetti cardiometabolici di stress psicosociale, occupazionale e disturbi del sonno. Lo stress ha un impatto negativo sul sonno più nelle femmine che nei maschi. Metanalisi di vari studi epidemiologici hanno dimostrato che la donna ha un rischio del 40% superiore all'uomo di soffrire d'insonnia. La perdita del sonno, il sonno di breve durata e le alterazioni della qualità del sonno correlano con obesità e insulino resistenza, ipertensione e rischio cardiovascolare.

### Stile di vita

Differenze nello stile di vita sono state evidenziate nei due sessi. Le donne in genere sono più inattive rispetto ai maschi, ma tendono a mangiare più frutta e verdura. Per quanto riguarda il consumo di alcol una metanalisi dose-risposta ha dimostrato come la riduzione del rischio con moderata assunzione di alcol si osservi solo nelle donne.

Una recente metanalisi ha evidenziato come il rischio relativo di infarto miocardico conferito dal fumo sia del 25% più alto nelle donne che nell'uomo.

### Meccanismi fisiopatologici

Le profonde interazioni tra madre e feto sembrano essere in grado di influenzare in modo potenzialmente negativo la salute di entrambi con specificità legate al sesso. Varie situazioni che si manifestano in gravidanza come la malnutrizione, l'iperglicemia e altre situazioni di stress acuto possono influenzare il fenotipo della progenie attraverso effetti epigenetici, che coinvolgono metilazione del DNA, modificazione di istoni o microRNAs che possono attivare o disattivare geni e modificare l'evoluzione di future generazioni. I dati da "Generation Scotland: Scottish Family Health Study" hanno dimostrato che le figlie di madri diabetiche hanno più spesso sindrome metabolica, iperglicemia e grasso corporeo delle figlie di padri diabetiche. Le figlie di entrambi i genitori diabetiche hanno più bassi livelli di HDL. I figli di entrambi i sessi di madre diabetica sono più spesso ipertesi dei figli di padre diabetico.

Recentemente uno studio ha dimostrato che il sesso del feto è rilevante nel determinare il rischio di GDM e il rischio di sviluppare DMT2 dopo la gravidanza. Il feto maschio conferisce alla madre un rischio più alto di andare incontro a GDM del 3-4% se si tratta di prima gravidanza e del 7% di seconda. Un precedente studio aveva dimostrato come la donna con feto maschio, rispetto a quella con feto femmina, presenti peggiore funzione  $\beta$ -cellulare e più alti livelli di glucosio post-carico. Questo potrebbe essere correlato alle azioni del cromosoma Y sulla espressione di geni placentari e secrezione ormonale.

Differenze biologiche sono riconducibili ai cromosomi sessuali e all'espressione di geni autosomici differenziata nei due sessi.

Differenze relative a tolleranza glucidica, insulino-sensibilità/insulino-resistenza e secrezione insulinica sono state dimostrate nei due sessi. Le donne NGM hanno una migliore sensibilità insulinica e un profilo di rischio cardio-metabolico più favorevole dei maschi. Gli ormoni sessuali giocano un ruolo nella distribuzione del grasso e dei relativi livelli di adipochine come adiponectina. Gli estrogeni proteggono la  $\beta$ -cellula da apoptosi, migliorano la secrezione insulinica e la insulino-sensibilità. Con l'età il profilo metabolico peggiora maggiormente nella donna rispetto all'uomo. Differenze di secrezione insulinica durante un carico orale di glucosio in parte dipendono dagli effetti degli ormoni incretinici sulla  $\beta$ -cellula. Recentemente è stata valutata la risposta del GLP1 in una coorte di soggetti di entrambi i sessi con vari gradi di BMI e tolleranza glucidica. Le donne IGM indipendentemente da età e BMI hanno una risposta di GLP1 al carico del 25% inferiore.

Differenze nei due sessi sono state descritte relativamente a bilancio energetico, metabolismo di FFA e utilizzo di substrati metabolici.

Studi recenti hanno anche evidenziato nell'uomo un più sfavorevole microbiota intestinale.

L'asse HPA è influenzato in modo differente nei due sessi dallo stress. L'impatto dello stress si estrinseca attraverso complessi meccanismi neuroendocrini, autonomici e immunitari. In risposta a stress le donne sembrano più sensibili all'iperattività del sistema HPA con conseguente maggior rischio, rispetto ai maschi, di disturbi del comportamento alimentare, depressione e ansia.

### Complicanze - mortalità - comorbidità

Le donne non diabetiche hanno un minor rischio cardiovascolare rispetto agli uomini non diabetici della stessa età. Tale vantaggio è perso nelle donne con diabete. Vari studi hanno dimostrato differenze nei due sessi relativi a fattori di rischio. Iperensione arteriosa, inattività fisica e alto apporto di alcol sono più forti predittori di infarto miocardico nelle donne rispetto all'uomo. Il rischio relativo di infarto miocardico conferito dal fumo sembra essere più alto nelle donne. Le donne con diabete hanno un peggior profilo emocoagulativo protrombotico e peggiore funzione endoteliale. Strategie terapeutiche più aggressive nel controllo dei fattori di rischio dovrebbero essere riservate alle donne. Le donne diabetiche hanno un rischio relativo di CHD del 40% più alto rispetto all'uomo. Accanto alla cardiopatia ischemica le donne con diabete presentano rispetto ai maschi un più alto rischio di cardiomiopatia diabetica. La cardiomiopatia diabetica è responsabile di avversi

outcomes cardiaci e alta mortalità. I maschi più frequentemente sviluppano insufficienza cardiaca in età più giovane in rapporto a cardiopatia ischemica, tendono a sviluppare dilatazione miocardica, mentre le donne sviluppano cardiomiopatia ipertrofica con disfunzione diastolica. In presenza di insufficienza cardiaca il diabete è più frequente nelle donne rispetto all'uomo. Le donne hanno inoltre più elevato rischio di stroke rispetto agli uomini.

I maschi vanno incontro a ulcere ai piedi in età più giovane e più frequentemente subiscono amputazioni. Il sesso maschile, così come la lunga durata del diabete, è un forte predittore di alto rischio di ulcerazione.

Per quanto riguarda la nefropatia le donne presentano maggiore frequenza di riduzione del filtrato mentre l'uomo va incontro a più rapida progressione della nefropatia e più frequentemente a dialisi. Tuttavia le donne diabetiche hanno una più alta mortalità una volta in dialisi rispetto all'uomo. Gli ormoni sessuali hanno un ruolo importante nei meccanismi di progressione della malattia renale.

In vari studi clinici l'impatto di condizioni geriatriche è maggiore nella donna rispetto all'uomo. Le donne con diabete dimostrano più comorbidità come decadimento cognitivo, limitazioni funzionali e sindromi depressive. La presenza di depressione raddoppia il rischio di mortalità. L'uomo diabetico va incontro meno frequentemente a depressione e ansia e generalmente vive in modo più positivo la malattia.

### Conclusioni

Al momento ci sono interessanti evidenze di differenze legate a sesso e genere, derivate da ricerca di base e studi clinici, nei riguardi di vari aspetti del DMT2. Ulteriori ricerche potrebbero contribuire a promuovere maggiore consapevolezza nei riguardi di fattori di rischio sesso-specifici e quindi condurre a programmi di screening e prevenzione adeguati e differenziati oltre che ad approcci terapeutici più personalizzati e quindi migliori per entrambi i sessi.

#### *Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus*

Alexandra Kautzky-Willer, Jürgen Harreiter, and Giovanni Pacini - Gender Medicine Unit (A.K.-W., J.H.), Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, 1090 Vienna, Austria; and Metabolic Unit (G.P.), Institute of Neuroscience, National Research Council, 35127 Padua, Italy

**Endocr Rev 37:278-316, 2016. doi: 10.1210/er.2015-1137.**