

GRUPPO MEDICINA DI GENERE

Differenze di genere nel Diabete Mellito tipo 2 in Italia



a cura di E. Cimino

Recentemente i dati estratti dagli annali AMD e pubblicati dal Gruppo Donna, sono stati utilizzati per una Review sulle differenze di genere nel diabete tipo 2, pubblicata sulla rivista *The Italian Journal of Gender-Specific Medicine*⁽¹⁾. La Review, a cura di Valeria Manicardi et al., analizza le differenze nella qualità della cura in Italia ed in particolare, le differenze nel raggiungimento dei target terapeutici per i fattori di rischio cardiovascolare e le terapie farmacologiche⁽¹⁾. Infatti, la forte associazione tra diabete mellito tipo 2 e rischio cardiovascolare è nota⁽²⁻³⁾, ma numerosi studi hanno evidenziato come questa sia particolarmente evidente nelle donne. Queste, infatti, sembrano perdere il loro vantaggio nel rischio cardiovascolare già prima della menopausa diventando maggiormente esposte a questo tipo di patologie in tutte le età.

Sono stati quindi valutati attraverso gli annali AMD 415,294 pazienti provenienti da 236 differenti centri diabetologici. Di questi 188,125 (45.3%) erano donne, mentre i restanti erano uomini. Le pazienti erano più anziane (30.5% aveva età maggiore di 75 anni, rispetto al 20.8% degli uomini), con una storia di malattia più lunga e un maggiore grado di obesità. Livelli di HbA1c > 8% erano 11% più frequenti nelle donne, così come i livelli di colesterolo LDL > 130 mg/dl (41%) e presentavano un maggior rischio di sviluppare una riduzione del filtrato glomerulare < 60 ml/min, ma senza un incremento della comparsa di micro o macro albuminuria che invece si presentava soprattutto negli uomini. I valori di pressione arteriosa erano invece sovrapponibili tra uomini e donne. Un aspetto interessante è stato evidenziato nelle differenze nel profilo lipidico e nel raggiungimento del target del colesterolo LDL. Nelle donne il profilo lipidico era peggiore fin dalla diagnosi: i livelli di colesterolo totale erano maggiori nelle donne rispetto agli uomini e in particolare un maggior numero di donne non raggiungeva il target del colesterolo LDL

(< 100 mg/dl). L'aspetto interessante è che questo dato era indipendente dall'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti, che sono utilizzati in modo uniforme. Rispetto agli uomini, le donne con maggiore durata di malattia e con età avanzata avevano valori di colesterolo LDL più elevati, nonostante lo stesso uso di terapia con statine. Il colesterolo HDL inoltre (molecole piccole e dense) nelle donne diabetiche, è più simile a quello trovato nell'uomo diabetico che abbia già avuto un infarto del miocardio⁽⁴⁾: quindi sono HDL meno ateroprotettive.

A differenza degli altri studi internazionali⁽⁵⁾, secondo i nostri dati (italiani) le donne non sono sottotrattate con ACE inibitori, calcio antagonisti e le altre terapie cardiovascolari, così come con statine: la differenza di rischio cardio vascolare tra uomo e donne quindi non è spiegato da questo. Ci sono però studi che dimostrano una differente risposta farmacocinetica-farmacodinamica alle statine, oltre che una maggiore comparsa di effetti collaterali nelle donne. Nello studio italiano il rischio cardiovascolare complessivo è maggiore nelle donne diabetiche anziane, obese e con una maggiore storia di malattia con un peggior controllo glicemico e lipidico rispetto agli uomini nonostante le scelte terapeutiche siano sovrapponibili.

La rilevanza delle differenze di genere nel rischio cardiovascolare nei soggetti diabetici è stato evidenziato anche da altri studi italiani. Lo studio Riace⁽⁶⁻⁷⁾ è uno studio osservazionale multicentrico che ha arruolato 15000 pazienti che frequentano 19 centri diabetologici per investigare l'impatto della funzionalità renale su morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti diabetici di tipo 2. L'analisi dei dati ha mostrato differenze di genere nella distribuzione dei fattori di rischio cardiovascolari con maggiori livelli di HbA1c, BMI, peggior profilo lipidico e livelli minori di filtrato glomerulare. Anche nello studio MIND-it⁽⁸⁾ le donne diabetiche presentavano una maggiore prevalenza di obesità e di incremento della circonferenza addominale con un peggioramento del controllo metabolico e lipidico con incremento del rischio cardiovascolare indipendentemente dalle terapie.

In conclusione nelle donne affette da diabete mellito tipo 2 – in Italia – il rischio di eventi cardiovascolari maggiori è anticipato di circa 20 o 30 anni rispetto alla popolazione senza diabete. I dati degli annali AMD suggeriscono che la grande difficoltà di portare a target i valori di LDL nelle donne diabetiche

può spiegare questo aumentato rischio, e può essere dovuto a fattori fisiopatologici. Un altro ruolo molto importante può essere giocato dalla funzionalità renale, che segue diverse vie ma che determina nelle donne una riduzione del filtrato glomerulare senza comparsa di micro albuminuria. I risultati dei diversi studi supportano l'ipotesi che il peggior controllo del profilo lipidico è una causa importante della mortalità cardiovascolare, ma molti fattori fisiopatologici devono ancora essere approfonditi. Il ruolo svolto dagli steroidi sessuali, ad esempio, rimane ancora incerto. È fondamentale continuare ad approfondire con la ricerca le conoscenze a nostra disposizione.

BIBLIOGRAFIA

1. Manicardi V, Rossi MC, Romeo EL et al. Gender differences in type 2 diabetes, *Ital J Gender-Specific Med* 2:60-68, 2016.
2. Steinberg HO, Paradisi G, Cronin J, et al. Type II diabetes abrogates sex differences in endothelial function in premenopausal women. *Circulation*; 101:2040-6, 2000.
3. Catalan M, Herreras Z, Pinyol M, et al. Prevalence by sex of preclinical carotid atherosclerosis in newly diagnosed type 2 diabetes. *NutrMetab-Cardiovasc Dis* 25:742-48, 2015.
4. Russo GT, Horvath KV, Di Benedetto A, Giandalia A, Cucinotta D, Asztalos B. Influence of menopause and cholesterylester transfer protein (CETP) TaqIB polymorphism on lipid profile and HDL subpopulations distribution in women with and without type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 210: 294-301, 2010.
5. Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, et al. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28:514-20, 2005.
6. Solini A, Penno G, Bonora E, et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Diverging association of reduced glomerular filtration rate and albuminuria with coronary and non-coronary events in patients with type 2 diabetes: the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care* 35:143-9, 2012.
7. Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) study, group. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *J Intern Med*; 274:176-91, 2013.
8. Franzini L, Ardigo D, Cavalot F, et al. Women show worse control of type 2 diabetes and cardiovascular disease risk factors than men: results from the MIND.IT Study Group of the Italian Society of Diabetology. *NutrMetabCardiovasc Dis* 23: 235-41, 2013.