

## GRUPPO MEDICINA DI GENERE

**Medicina di genere-specifica e salute della donna****a cura di P. Li Volsi**Corresponding author  
pattyliv@yahoo.com

Si è svolta a Milano il 20-21 Settembre la prima edizione del Congresso organizzato dall'Osservatorio nazionale sulla salute della donna (Onda). La professoressa Baggio ha aperto la sessione scientifica puntualizzando la necessità di passare da una medicina di Genere a quella Genere - specifica, in maniera da poter permeare tutte le specialità mediche. Un approccio genere specifico permette al medico di comprendere e interagire non solo con le proprie conoscenze scientifiche ma anche di integrarle con la persona uomo o donna che ha in trattamento. Per questo risulta importante inserire la Medicina Genere specifica nei corsi di Laurea, come ha descritto la professoressa Flavia Peyrandi dell'Università degli Studi di Milano: le differenze di genere influiscono su prevenzione, diagnosi e cura delle malattie. È quindi importante conoscere già nel corso di studi i meccanismi con cui le differenze agiscono sullo stato di salute e sull'insorgenza e il decorso delle malattie e l'outcome delle terapie. Anche secondo l'Istituto Superiore di Sanità vanno sviluppate una ricerca pre clinica e clinica gender-based e un'attività clinica che tenga conto delle differenze uomo - donna in tutte le patologie. Inoltre per una miglior appropriatezza di cure, va misurata l'incidenza di questo approccio in termini socio-economici con inclusi i possibili risparmi per il SSN. Sono quindi state trattate le patologie femminili di maggior impatto nell'età fertile e dopo la menopausa (depressione, patologie reumatiche, cardiovascolari) attraverso specialisti afferenti alle aree di cardiologia, diabetologia, ginecologia, neurologia, oncologia, psichiatria e reumatologia. Ampio spazio è stato dedicato alle malattie cardiovascolari (CVD) che rappresentano la prevalente causa di morte nei paesi occidentali ed è maggiore nelle donne; la prevalenza di CVD è più alta nel sesso maschile solo fino a 75 anni e ciò contribuisce a far credere che sia una patologia maschile; inoltre la

proporzione di donne più giovani con malattia è aumentata negli ultimi 15 anni (Puymiret, Jama 2012). Vi sono evidenze che le donne manifestino sintomatologia clinica diversa durante l'infarto miocardico acuto, che i test diagnostici comunemente impiegati per la diagnosi di ischemia siano meno accurati nelle donne e conseguentemente la mortalità ospedaliera nei vari studi delle sindromi coronariche acute risulti più alta nelle donne.

Un altro tema di rilievo affrontato quello sull'importanza della conservazione della salute riproduttiva della donna: con la prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse che possono comprometterla (un esempio la Chlamydia), e che non sono in riduzione come erroneamente si pensa, e con trattamenti specifici nelle donne con tumore mammario insorto in età fertile e nelle malattie autoimmuni-reumatiche.

Relativamente al diabete, la professoressa Solini ha mostrato lo studio sulla coorte di diabetiche di tipo 1 del DCCT/EDIC Trial (Koln C, Diab Med 2016): sebbene queste donne presentino un'alta prevalenza di disordini riproduttivi, il marker di riserva ovarica AMH (anti - Müllerian hormone) declina in maniera simile alle donne non diabetiche con una riduzione dell'8,4% annuo secondo età cronologica. Non vi era associazione tra le concentrazioni di AMH e terapia insulinica intensiva, dose insulinica e controllo glicemico.

Un altro studio sulle cure preconcezionali nelle donne affette da diabete tipo 2 (Klein, Diab Res Clin Pract 2017) ha dimostrato che tra 156 professionisti sanitari solo il 40% consigliava l'assunzione di folati e solo il 42% consigliava di dilazionare la gravidanza per raggiungere i target di HbA1c previsti.

La dottoressa Manicardi ha mostrato i dati di Genere degli Annali AMD relativamente alla correlazione diabete e obesità (prevalente nelle donne in un trend immutato al follow-up) invitando ad indagare sull'associazione tra ruoli sociali e persistenza della patologia.

Il lavoro di Krag (Diabetologia Feb 2016) ha dimostrato in un follow-up di 13 anni che un intervento strutturato ha portato solo nelle donne una riduzione dei livelli di HbA1c e ad una riduzione di mortalità e morbilità per cause cardiovascolari.

Prendersi cura delle donne con strategie terapeutiche personalizzato può annullare le differenze di genere? La nostra associazione può e deve dedicarsi a queste indagini.

## Differenze di sesso e genere nella terapia del diabete



a cura di **G. Speroni**

Corresponding author  
guglielmina-speroni@libero.it

È stata recentemente pubblicata una review di Alexandra Kautzky-Willer e Jurgen Harreiter, volta a chiarire l'importanza di sesso e genere nel trattamento del DMT1. Le linee guida per il trattamento del DMT2<sup>(1)</sup> raccomandano la personalizzazione della terapia, tengono conto di vari fattori quali età, durata di malattia, stato delle complicanze, rischio di ipoglicemia, ma trascurano le differenze di sesso.

L'obiettivo è quello di aumentare la consapevolezza di differenze relative a diagnosi e terapia del diabete e delle sue complicanze nei due sessi e di stimolare lo sviluppo di programmi di trattamento specifici in rapporto al sesso, per migliorare salute e benessere di uomini e donne.

### PUNTI CHIAVE

- Le donne con diabete hanno un maggior rischio cardiovascolare.
- Esistono differenze biologiche e psicosociali fra uomini e donne con forte impatto su sviluppo e progressione della malattia e delle complicanze.
- Scelte e preferenze di strategie terapeutiche così come aderenza a stile di vita e terapia farmacologica differiscono nei due sessi.
- Gli effetti collaterali di farmaci possono essere sesso-specifici.
- Un'attività educativa e una terapia farmacologica che tengano conto del sesso potrebbero migliorare salute e qualità di vita di uomini e donne.

### FATTORI PSICOSOCIALI

Alcuni studi hanno dimostrato:

- negli uomini diabetici minor incidenza di depressione e ansia rispetto alle donne, migliore qualità di vita relativa allo stato di salute, un ruolo attivo nell'approccio e nella soluzione dei problemi;

- nelle donne diabetiche minore soddisfazione per i supporti sociali, insonnia, riduzione del desiderio sessuale, peggiore qualità di vita, tutti fattori correlati a peggior controllo metabolico.

Maggiore attenzione alle problematiche psico-sociali e approcci specifici potrebbero migliorare gli outcomes specialmente nelle donne.

### RISCHIO CARDIOVASCOLARE

- Le donne diabetiche, rispetto agli uomini, presentano maggior morbilità e mortalità cardio e cerebrovascolare. La causa dell'eccesso di rischio nella donna non è del tutto chiara, ma vi concorrono differenze relative a fattori di rischio, ormoni sessuali, sintomi, diagnosi e terapia. Più specificamente: ritardo nella diagnosi di diabete, maggiore incidenza di obesità, stress psicosociale e s. depressiva, fattori riproduttivi, maggiore impatto del profilo lipidico aterogeno, minor aderenza allo stile di vita e alla terapia farmacologica, sintomatologia atipica, maggiore inerzia terapeutica, non raggiungimento degli obiettivi lipidici, glicemici e pressori, sono alcuni dei fattori in causa.

### DIFFERENZE FARMACOLOGICHE

Studi riguardanti differenze di efficacia e di effetti collaterali legate al sesso sono scarsi, ma differenze sono state segnalate per alcuni farmaci nella terapia del diabete.

- Farmaci anti-obesità con controllo centrale dell'appetito e del peso corporeo (Sibutramina e Rimonabant) sono stati ritirati dal commercio per effetti collaterali e problemi di sicurezza specialmente nelle donne.

I farmaci antidiabetici hanno effetti sesso-specifici su peso corporeo e HbA1c.

- Uno studio osservazionale ha dimostrato che, dopo trattamento basato sullo stile di vita, la metformina sembra avere un maggior effetto sul peso corporeo nelle donne e determinare un maggior effetto sulla HbA1c nell'uomo. La metformina sembra ridurre il rischio di tumore della mammella e carcinoma colonrettale nella donna, di epatocarcinoma nell'uomo.
- I glitazoni riducono il rischio tumorale nelle donne e aumentano il rischio di fratture ossee nelle donne in post-menopausa.
- Nel follow-up dello studio Advance i pazienti del gruppo intensivo con gliclazide hanno

presentato una riduzione del rischio di insufficienza renale terminale, ma l'analisi dei sottogruppi ha dimostrato un beneficio solo nel sesso maschile.

- Per le incretine sono riportati outcomes sovrapponibili nei due sessi, ma esistono differenze di prescribilit . Gli inibitori di DPP4 sono prescritti pi  frequentemente nei maschi, mentre gli agonisti del recettore del GLP1 pi  frequentemente nelle donne pi  giovani. Una valutazione relativa ad effetti e tollerabilit  di exenatide, ha dimostrato come l'effetto su peso e HbA1c sia maggiore nelle donne cos  come gli effetti collaterali gastrointestinali. Ben dimostrati sono gli effetti cardioprotettivi di Liraglutide, ma dall'analisi dei sottogruppi dello studio LEADER si   evidenziato maggior beneficio nell'uomo. Recentemente pazienti con diabete mellito tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare trattati con Semigliutide hanno presentato riduzione di rischio di mortalit  cardiovascolare, infarto miocardico e stroke non fatale. Anche in questo studio l'analisi di sottogruppi ha dimostrato come l'effetto sia stato significativo solo negli uomini che rappresentavano il 60% della popolazione dello studio.
- La classe degli SGLT2 inibitori manifestano una pi  alta incidenza di infezioni urinarie e genitali nelle donne e anche maggior rischio di chetoacidosi. L'analisi post-hoc dello studio EMPA-REG ha dimostrato che la riduzione del rischio cardiovascolare   significativa solo nel sesso maschile.
- Le donne in terapia insulinica hanno pi  frequentemente dei maschi episodi ipoglicemici, severi, in rapporto al maggior dosaggio insulinico generalmente utilizzato.
- Le donne raggiungono meno rispetto agli uomini gli obiettivi di LDL col. e non solo per motivi sociali, economici o di dosi di statine, ma anche per scarsa compliance farmacologica. Da considerare anche i maggiori effetti collaterali segnalati nelle donne.
- Per quanto riguarda la nuova classe di farmaci gli anticorpi anti PCSK9 sono efficaci in entrambi i sessi. I livelli di PCSK9 sono pi  elevati del 10% nelle donne rispetto agli uomini e del 20% nelle donne in post-menopausa rispetto alle donne in pre-menopausa. Alti livelli di PCSK9 potrebbero essere responsabili di elevati livelli LDL nelle donne in post-menopausa. In uno studio il trattamento con evolocumab determina una maggiore riduzione di

eventi cardiovascolari nelle donne rispetto agli uomini.

- Mentre c'  evidenza del ruolo protettivo dell'aspirina nei diabetici di entrambi i sessi in prevenzione secondaria, controversa invece   l'efficacia dell'aspirina in prevenzione primaria soprattutto nelle donne. L'American Diabetes Association consiglia l'uso di basse dosi di aspirina solo in soggetti diabetici ad alto rischio cardiovascolare, ma essendo le donne a pi  elevato rischio cardiovascolare rispetto agli uomini consiglia di iniziare terapia con aspirina anche nelle donne diabetiche di et  superiore a 50 anni.
- Gli ormoni sessuali giocano un ruolo importante nello sviluppo di diabete : alti livelli di testosterone nella donna e bassi livelli nell'uomo aumentano il rischio e la progressione di diabete. Il trattamento con testosterone di maschi diabetici con ipogonadismo migliora l'insulino sensitivit , riduce l'HbA1c e migliora il profilo lipidico. Nelle donne in post-menopausa la caduta del tasso estrogenico e il relativo incremento degli androgeni aumentano il rischio di diabete tipo 2, oltre che peggiorare il profilo lipidico.
- Nelle donne diabetiche in et  fertile la contraccezione e la pianificazione della gravidanza sono importanti. Sfortunatamente meno di 1/3 delle donne diabetiche in et  riproduttiva usa un contraccettivo ormonale, ma il rischio di una gravidanza inaspettata supera il rischio di una contraccezione ormonale.

## CONCLUSIONI

Ci sono crescenti evidenze relative a differenze legate al sesso nella terapia del diabete. Programmi di educazione, stile di vita e terapia farmacologica orientati secondo il sesso potrebbero contribuire a una migliore personalizzazione della terapia, migliore aderenza terapeutica e migliori risultati

Gli autori suggeriscono di sviluppare alcuni temi in ricerche future:

- Chiarire le cause dell'eccesso di rischio cardio e cerebrovascolare delle donne con diabete.
- Chiarire le differenze di sesso relative a metabolismo dei farmaci.
- Chiarire le differenze di sesso relative a inerzia nel raggiungimento di obiettivi glicemici, lipidici e pressori e nel monitoraggio delle complicanze oltre che nell'aderenza alla terapia.

- Chiarire le differenze nei due sessi di effetti collaterali.
  - Riportare risultati di RCTs per sesso, analizzando aspetti specifici come, per es., fase pre o postmenopausa, terapia sostitutiva ormonale ecc.
  - Sviluppare e validare nuovi aspetti sesso-specifici relativi a diagnosi e terapia del diabete e sue complicanze.
1. Kautzky-Willer A, Harreiter J. Sex and gender differences in therapy of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 37:278-316, 2016. doi: 10.1210/er.2015-1137. Epub 2016 May 9.