

## GRUPPO MEDICINA DI GENERE

## Differenze legate al sesso nelle complicanze cardiovascolari del Diabete Mellito T2

### Scientific Statement dell'American Heart Association



a cura di

G. Speroni

e V. Manicardi

Lo "Statement" dell'American Heart Association fa il punto sulle conoscenze relative alle differenze di genere nell'ambito delle complicanze cardiovascolari del DM T2, e individua importanti lacune della ricerca su tale argomento.

## PREMESSE

- La prevalenza del DM è in incremento e nel 90-95% dei casi si tratta di DM T2.
- La prevalenza del DM T2 è simile nei maschi e nelle femmine (negli Stati Uniti 11.8% e 10.8% rispettivamente).
- Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbidità e mortalità nel DM. Oltre il 75% delle ospedalizzazioni e oltre il 50% della mortalità sono riconducibili a malattie cardiovascolari.
- Le donne non diabetiche hanno meno eventi cardiovascolari rispetto agli uomini non diabetici della stessa età. Tale vantaggio è perso nelle donne con diabete.

Il documento cita una serie di studi che nel loro insieme dimostrano che le donne con diabete rispetto agli uomini con diabete hanno:

- il doppio di probabilità di avere un evento cardiovascolare;
- maggiore probabilità di infarto miocardico precoce;
- maggiore probabilità di morte per infarto miocardico;
- minore probabilità di avere interventi di rivascolarizzazione (PCI o CABG);
- maggiore probabilità di insufficienza cardiaca (nel Framingham Heart Study il rischio di insufficienza cardiaca è stato 2 volte più alto nei maschi,  $P < 0.05$ , e 5-volte maggiore nelle donne con DM,  $P < 0.01$ , rispetto alle rispettive popolazioni di non diabetici);

- minore probabilità di essere trattate con statine, fibrati, aspirina, ACE-inibitori e beta-bloccanti;
- minore probabilità di avere glicemia e pressione sotto controllo;
- le donne afro-americane e ispaniche affette da DM sono colpite in modo sproporzionatamente elevato e grave da coronaropatie e stroke rispetto agli uomini.

I dati che emergono da varie ricerche sottolineano la multifattorialità di queste differenze. Vi concorrono differenze intrinseche fisiologiche, tra cui l'impatto degli ormoni sessuali, differenze nella prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare, differenze nelle strategie di prevenzione, diagnosi, trattamento del DM e delle sue complicanze nei due sessi.

Mentre sono necessari ulteriori studi per chiarire, per esempio, se gli steroidi sessuali possano influenzare il clustering di rischio CV negli uomini e nelle donne, sappiamo che i fattori di rischio per malattie cardiache e stroke differiscono nei due sessi e ci sono differenze nel modo in cui i fattori di rischio sono trattati:

- nelle donne, soprattutto in post-menopausa, il rischio CV è aggravato dall'impatto della obesità generalizzata, maggiormente prevalente nelle donne, e dell'obesità centrale fortemente associata ad elevata mortalità cardiovascolare;
- la prevalenza di ipertensione nelle donne con DM di età > 60 anni in post-menopausa è maggiore;
- le donne con DM hanno alta prevalenza di S. metabolica, di profilo coagulativo protrombotico e di profilo lipidico e disfunzione endoteliale peggiori;
- PCOS e Diabete Gestazionale, patologie tipicamente femminili, si associano a rischio elevato di DM e malattie cardiovascolari;
- il DM è un fattore di rischio per stroke più forte nelle donne che negli uomini. In uno studio su 30.000 soggetti con DM T2 le donne con HbA1c >8% hanno un significativo incremento del rischio di stroke, ma non gli uomini;
- il Nurses Health Study suggerisce che le donne con diabete richiedono programmi di attività fisica più frequenti e intensi rispetto ai maschi per ridurre eventi cardiovascolari.

## RICADUTE CLINICHE

Questo documento richiama ad un maggiore impegno in ambito preventivo in entrambi i sessi, senza

disparità di genere, sia per la malattia diabetica che per quella cardiovascolare. Rafforzando la consapevolezza di un aumentato rischio cardiovascolare nelle donne con diabete rispetto all'uomo, sollecita una maggiore attenzione per un approccio più individualizzato e personalizzato al diabete e ai vari fattori di rischio CV che consideri con nuovo spirito la potenziale rilevanza delle emergenti peculiarità di genere, razza e etnia.

Individua, infine, aree per ulteriori ricerche volte a valutare le ragioni biologiche, sociali e culturali di tali differenze includendo, in particolare, il motivo per cui le donne reagiscono in modo diverso rispetto agli uomini a terapie farmacologiche e comportamentali e perché gli outcomes cardiovascolari sono peggiori.

***Sex Differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes Mellitus. A Scientific Statement From the American Heart Association***

Judith G. Regensteiner, PhD, FAHA, Co-Chair; Sherrita 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; Nannette 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. **Circulation, published online december 7, 2015.**

**Confronto con i dati Italiani della Monografia sulle differenze di genere nel Diabete T2, seguiti nella rete dei servizi di Diabetologia Italiani**

Rispetto all'analisi sulle differenze di genere nel rischio cardiovascolare del Diabete Tipo 2 fatta dallo Statement dell'AHA, i dati italiani pubblicati su *Di-*

*betes Care* nell'ottobre 2013, emergono alcune differenze importanti che è utile sottolineare:

- le donne con DT2 italiane sono più obese e più anziane degli uomini con DT2,
- hanno un lieve peggior controllo glicemico nel corso della storia di malattia
- e soprattutto un profilo lipidico decisamente peggiore fin dalla diagnosi
- mentre i valori pressori sono controllati in modo simile in uomini e donne

ma quando si confrontano i trattamenti, non c'è un sottotrattamento delle Donne con DT2 rispetto ai maschi:

- per quanto concerne il compenso metabolico, le donne sono più trattate con ter insulinica o ter combinata
- il trattamento con statine è assolutamente sovrapponibile, ma a parità di trattamento le donne raggiungono meno frequentemente il target desiderato di LDL colesterolo
- il controllo pressorio è identico tra maschi e femmine, ma le donne sono più spesso trattate con due o più farmaci per l'ipertensione, quindi non si conferma il minor uso di ACE-Inibitori, B-Bloccanti e altri antiipertensivi.

Nonostante questi approcci terapeutici che segnano un punto a favore dei diabetologi italiani nel tentare di annullare le differenze di genere e nelle opportunità di cura, anche in Italia il Rischio Cardiovascolare Globale è maggiore nelle donne, e questa evidenza deve indurre tutti i professionisti che si occupano delle persone con Diabete, ad aumentare la sorveglianza e l'intensità di cura per colmare il GAP tra maschi e femmine.

***Sex Disparities in the Quality of Diabetes Care: Biological and Cultural Factors May Play a Different Role for Different Outcomes. A cross-sectional observational study from the AMD Annals initiative***

Maria Chiara Rossi; Maria Rosaria Cristofaro, MD; Sandro Gentile, MD; Giuseppe Lucisano, MSCSTAT; Valeria Manicardi, MD; Maria Franca Mulas, MD; Angela Napoli, MD; Antonio Nicolucci, MD; Fabio Pellegrini, MSCSTAT; Concetta Suraci, MD; Carlo Giorda, MD; on Behalf of the AMD Annals Study Group.

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

## Differenze legate al sesso nell'associazione tra peso alla nascita e diabete mellito tipo 2 in età adulta



a cura di

E. Cimino

Circa l'8% della popolazione mondiale è affetta da diabete mellito tipo 2 (DMT2) e questo fa sì che rappresenti una delle maggiori sfide di sanità pubblica al giorno d'oggi. L'associazione tra basso peso alla nascita e rischio di sviluppare diabete mellito (DM) è già noto, mentre non ci sono dati certi riguardanti l'associazione tra macrosomia e DMT2.

Lo studio danese di Zimmermann<sup>(1)</sup>, pubblicato recentemente, osserva un'ampia popolazione di bambini nati tra il 1936 e il 1983, indagando non solo il tipo di associazione tra peso alla nascita e sviluppo di DMT2, ma anche valutando la differenza e il tipo di associazione nei due sessi. Basandosi su tre diversi registri (Copenhagen School Health Records Register, Danish Civil Registration System e il Danish National Patient Register) si sono potuti raccogliere i dati di circa 263.000 bambini che frequentavano la scuola nel distretto di Copenhagen osservandoli per un intervallo di tempo compreso tra il 1 gennaio 1977 e il 31 dicembre 2013. Per distinguere tra pazienti diabetici di tipo 1 e pazienti diabetici di tipo 2, il campo veniva ristretto a quei pazienti che sviluppavano DM dopo i 30 anni.

Sono state poi individuate sei diverse categorie di peso alla nascita per poter meglio stratificare il rischio (2000-2750; 2751-3250; 3251-3750; 3751-4250; 4251-4750; 4751-5500 g) stabilendo come peso di riferimento 3,25-3,75 kg. Nelle donne, il rischio di sviluppare DM, era aumentato per le categorie di peso inferiori a 3,25 kg e per quelle maggiori di 4,75 kg. Negli uomini il rischio aumentava per le categorie di peso inferiori a 3,25 kg, mentre diminuiva per quelle comprese tra 3,75 e 4,75 kg. Questi dati sottolineano la differenza nell'associazione tra comparsa di DM e peso alla nascita.

Nelle donne l'associazione segue il modello della curva ad U; mentre nell'uomo si osserva come il peso sia inversamente proporzionale allo sviluppo di DM ed è livellato a valori minimi per i pesi maggiori. Inoltre l'associazione tra basso/alto peso alla nascita e DM è più forte per gli uomini che per le donne. Questo studio danese conferma l'aumentato rischio di sviluppare

DM in entrambi i sessi che mostravano alla nascita un basso peso come già segnalato in due metanalisi<sup>(2,3)</sup>. I dati sottolineano inoltre una associazione tra le femmine macrosomiche alla nascita e il rischio di sviluppare DM in età adulta, dato che non si conferma per i maschi. Una simile associazione sesso-dipendente era stata già vista per i valori di pressione arteriosa e peso alla nascita, con una curva ad U nelle donne e una associazione inversa meno forte negli uomini.

L'associazione tra basso peso e sviluppo di diabete può dipendere anche dall'esposizione ad alcuni fattori particolari già durante la vita intrauterina: insufficienza placentare e scarso apporto di alimenti possono, assieme al basso peso, determinare alterazioni nella struttura fisica e nella fisiologia del bambino. Mentre, per la macrosomia, diversi dati suggeriscono un ruolo del diabete gestazionale e dell'obesità materna, in quanto entrambe queste condizioni determinano un aumento dell'insulina resistenza e dell'iperglicemia. È possibile che una spiegazione sia legata al ruolo degli ormoni sessuali durante la vita uterina del feto che sembra possano giocare un ruolo importante sia nella differenziazione sessuale che nello sviluppo di diabete mellito. È noto infatti come il testosterone sia un fattore sesso-dipendente nell'eziologia del DM mentre non si evince la stessa relazione per l'estradiolo. Il DMT2 si associa a bassi livelli di testosterone nell'uomo e alti livelli nella donna. Durante la gravidanza gli alti livelli di testosterone si associano a un basso peso alla nascita e il livello di testosterone materno correla positivamente con i livelli di testosterone fetale, dimostrando così una associazione tra il basso peso alla nascita delle bambine. L'alto peso alla nascita può essere solo parzialmente spiegato dall'aumentato passaggio di nutrienti e glucosio: un aspetto interessante può essere sicuramente legato alla diversa distribuzione di peso tra maschi e femmine alla nascita.

Lo studio sottolinea l'importanza di meglio comprendere i meccanismi che determinano l'associazione tra variazioni di peso alla nascita e sviluppo di DMT2. Soprattutto sarà necessaria una maggiore conoscenza del rapporto tra sesso genetico, peso e composizione corporea per definire nuovi approcci e nuovi target terapeutici più centrati sul paziente, e strategie per la prevenzione.

### BIBLIOGRAFIA

1. Zimmermann E et al. Sex differences in the association between birth weight and adult type 2 diabetes. *Diabetes* 64:4220-4225, 2015.
2. Harder T et al. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta analysis. *Am J Epidemiol* 165:849-857, 2007.
3. Whincup PH et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *JAMA* 300:2886-2897, 2008.

1 SSD Diabetologia Ospedale Niguarda, Milano.