

ARTICOLO ORIGINALE

Valutazione della qualità dell'assistenza al diabete tipo 1 in Italia in base al genere. Le Monografie degli Annali AMD 2021

Assessment of the Quality of care based on gender for type 1 diabetes in Italy. Monographs of AMD Annals 2021

L. Porcu¹, P. Li Volsi¹, M. Calabrese², R. Celleno², A. Ciucci², L. Nigi², F. Pancani², P. Pisanu¹, C. Suraci¹, E. Torlone¹, A. Napoli³, M. Scavini², A. Rocca¹, G. Russo¹, V. Manicardi¹

¹Gruppo Annali AMD, ²Gruppo Medicina di Genere, ³Gruppo Diabete Tipo 1

Corresponding author: manicardivaleria@gmail.com



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Porcu L, Li Volsi P, Calabrese M, Celleno R, Ciucci A, Nigi L, Pancani F, Pisanu P, Suraci C, Torlone E, Napoli A, Scavini M, Rocca A, Russo G, Manicardi V. Valutazione della Qualità dell'assistenza al diabete Tipo 1 in Italia in base al genere: Le Monografie degli Annali AMD 2021. JAMD 26:27-38, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.1.4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received April, 2023

Accepted April, 2023

Published June, 2023

Copyright © 2023 V. Manicardi. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Abstract

AIM The aim of the study was to evaluate the quality of care indicators relating to 2019, the pre-pandemic year, from a gender perspective in people with type 1 diabetes (DM1).

DESIGN AND METHODS The data of patients with type 1 diabetes (DM1) seen in the year 2019, collected from the 282 diabetes services that participated in the retrospective observational study “Annals AMD”, were processed and the process, outcome intermediate, appropriateness, final outcome, and overall quality of care (Q score) were extracted.

RESULTS Data from 37,445 DM1 patients (16,971 women and 20,474 men) seen during 2019 were analyzed to allow comparison with previous editions of the AMD Annals. Women are older. There are no gender differences in monitoring process indicators. The mean HbA1c levels are 7.9% (63mmol/L) in women and 7.7% (60mmol/L) in men. The proportion of subjects with HbA1c ≤ 7% (53 mmol/L) is higher among men (31.7%) than women (25.6%). The lipid profile does not show substantial gender differences. Mean blood pressure levels were higher in men than in women. 70.9% of women and 63.8% of men have systolic blood pressure values ≤ 130 mm Hg and 86.2% of women and 81.1% of men have diastolic blood pressure values ≤ 80 mmHg. II and III degree obesity was more frequent in females (BMI: 35.0-39.9: women: 3.1% and men: 1.9%; BMI>40: women: 0.9%, men: 0.4%). 12.2% of women and 10.3% of men have an eGFR <60 ml/m²* 1.73m². Micro/macroalbuminuria is present in 17.2% of women and 21.3% of men. Women are more treated with CSII: 21.1% F vs 14.8% M. The use of lipid-lowering drugs in women is lower than that of men in 2019 (F=34.4%, M=37.7%). 61% in both genders the Q Score is > 25, a sign of an adequate overall quality of care.

CONCLUSIONS The data from the AMD annals analyzed according to gender for the year 2019 confirms the worse metabolic control of wo-

men with DM1, the lesser lipid-lowering treatment, the higher frequency of reduced eGFR, while in men blood pressure control is worse and the higher the frequency of microalbuminuria. Knowing these differences, and understanding their causes, is important for diabetes specialists to improve care for people with DM1.

KEY WORDS type 1 diabetes; gender differences; AMD Annals; quality of care.

Riassunto

OBIETTIVO Obiettivo dello studio è stato valutare gli indicatori di qualità dell'assistenza relativi al 2019, anno pre-pandemico, in ottica di genere nelle persone con DM1.

DISEGNO E METODI Sono stati elaborati i dati dei pazienti con diabete di tipo 1 (DM1) visti nell'anno 2019, raccolti dai 282 servizi di diabetologia che hanno partecipato allo studio osservazionale retrospettivo "Annali AMD", ed estratti gli indicatori di processo, di esito intermedio, di appropriatezza, di esito finale, e di qualità di cura complessiva (score Q).

RISULTATI Sono stati analizzati i dati di 37.445 pazienti affetti da DM1 (16.971 donne e 20.474 uomini) visitati nel corso del 2019 per consentire il confronto con le edizioni precedenti degli Annali AMD. Le donne hanno un'età più avanzata. Non ci sono differenze di genere nel monitoraggio degli indicatori di processo. I livelli medi di HbA1c sono 7,9% (63mmol/L) nelle donne e 7,7% (60mmol/L) negli uomini. La proporzione di soggetti con valori di HbA1c \leq 7% (53mmol/L) è maggiore tra gli uomini (31,7%) rispetto alle donne (25,6%). Il profilo lipidico non mostra sostanziali differenze di genere. I livelli medi di pressione arteriosa sono risultati più elevati negli uomini rispetto alle donne. Il 70,9% delle donne e il 63,8% degli uomini ha valori di pressione arteriosa sistolica \leq 130mmHg e l'86,2% delle donne e l'81,1% degli uomini ha valori pressori diastolici \leq 80mmHg. L'obesità di II e III grado è risultata più frequente nel sesso femminile (BMI: 35,0-39,9: donne:3,1% e uomini: 1,9%; BMI>40: donne: 0,9%, uomini: 0,4%). Il 12,2% delle donne e il 10,3% degli uomini presenta un eGFR <60 ml/m²1,73m². La micro/macroalbuminuria è presente nel 17,2% delle donne e nel 21,3% degli uomini. Le donne sono più trattate con microinfusore di insulina (CSII) (21,1% F vs 14,8% M). L'utilizzo degli ipolipemizzanti

nelle donne è inferiore a quello dei maschi nel 2019 (F=34,4% , M=37,7%). Il 61% circa dei DM1 (M e F) ha uno Score Q > a 25, indicativo di una adeguata qualità di cura complessiva.

CONCLUSIONI I dati degli annali AMD analizzati in base al genere per l'anno 2019 confermano il peggior controllo metabolico del DM1 nelle donne, il minor trattamento ipolipemizzante, la maggiore frequenza di eGFR ridotto, mentre negli uomini è peggiore il controllo della pressione arteriosa e maggiore la frequenza di microalbuminuria. Conoscere queste differenze, e capirne le cause è importante per i diabetologi per migliorare l'assistenza alle persone con DM1.

PAROLE CHIAVE diabete T1; differenza di genere; Annali AMD; qualità di cura.

Introduzione

Le attuali linee guida e consensus, sia nazionali che internazionali, raccomandano di personalizzare sempre di più la gestione del diabete e la sua terapia. Nell'approccio alla terapia personalizzata non possiamo non tener conto di sesso e genere, che rappresentano importanti determinanti di salute, anche nell'ambito del diabete.⁽¹⁾ Sappiamo ormai da tempo come sesso e genere non siano dei termini intercambiabili: "sesso" dovrebbe riferirsi propriamente alle caratteristiche biologiche di un individuo (background genetico, ormoni sessuali, etc) mentre "genere" implica una valutazione multidimensionale che tenga conto di determinanti culturali, sociali, religiose etc. Tuttavia, l'interazione tra questi fattori è talmente stretta che spesso è difficile distinguere il contributo dell'uno e dell'altro, soprattutto in un ambito di patologia cronica come il diabete⁽²⁾. Pensiamo al riscontro, ben documentato sia dalla letteratura nazionale che da quella internazionale, del peggior compenso glicemico tra le donne rispetto agli uomini con diabete di tipo 2⁽³⁾: sono imputabili ad una diversa efficacia/disponibilità/metabolismo dei farmaci (sesso) oppure ad un diverso accesso alle cure/aderenza alla terapia (genere)? Ovviamente, i fattori alla base delle differenze riscontrate tra uomini e donne con diabete sono molteplici e molti ancora da chiarire; quello che però appare sempre più chiaramente è come sesso e genere possano influenzare l'epidemiologia, la presentazione clinica e gli outcomes di entrambi i tipi di diabete: diabete di tipo 1(DM1) e diabete di tipo 2 (DM2). In questo stu-

dio abbiamo quindi preferito parlare genericamente di differenze di genere e presentare i numerosi dati su indicatori per i pazienti con DM1, tratti dagli Annali AMD.

Gli Annali AMD sono nati nel 2006 con l'obiettivo di valutare e migliorare la qualità della assistenza erogata alle persone con diabete in Italia, attraverso la raccolta dati del real world dalle cartelle cliniche informatizzate della diabetologia, da cui si ricavano indicatori di processo, di esito intermedio, di intensità e appropriatezza di trattamento, di esito finale e di qualità di cura complessiva che ci offrono una visione d'insieme e la possibilità di confrontarci con le linee guida e di evidenziare aree di miglioramento. La diabetologia Italiana ed in particolar modo gli Annali AMD⁽⁴⁾ hanno dato un importante contributo nell'identificare molte delle differenze di genere sia nel DM1⁽⁵⁾ che nel DM2^(3,6) e questo ulteriore lavoro tratto dagli Annali AMD 2021 ha lo scopo di valutare se e come queste differenze si siano modificate nel tempo.

Obiettivi

Obiettivo dello studio è stato valutare gli indicatori di qualità dell'assistenza relativi al 2019, anno pre-pandemico, in ottica di genere nelle persone con DM1, e di confrontarli con i dati precedenti relativi all'anno 2011 e 2016.

Materiali e metodi

Selezione dei centri

Per poter partecipare all'iniziativa, i centri devono essere dotati di sistemi informativi (cartella clinica informatizzata) in grado di garantire, oltre alla normale gestione dei pazienti in carico, l'estrazione standardizzata delle informazioni necessarie alla costituzione del File Dati AMD.

Selezione della popolazione

Questa analisi riguarda i pazienti con diabete di tipo 1 (DM1) visti ("attivi") nell'anno 2019, vale a dire tutti i pazienti con almeno una prescrizione di farmaci per il diabete nell'anno indice e almeno un altro tra i seguenti parametri: peso e/o pressione arteriosa.

Dati descrittivi generali

A parte i dati descrittivi generali, tutti i dati sono riportati per persone con DM1 stratificate per genere.

I dati analizzati sono stati raccolti da 282 centri di diabetologia italiani e riguardano caratteristiche socio-demografiche e cliniche e di volume di attività. Il valore di HbA1c non ha subito alcun processo matematico di normalizzazione, vista la comparabilità dei metodi analitici raggiunta dai diversi laboratori nazionali.

Se non riportati sulla cartella clinica, i valori di LDL sono stati calcolati utilizzando la formula di Friedwald. Il filtrato glomerulare (GFR) è stato calcolato con la formula CKD-EPI. I trattamenti farmacologici sono desunti dai codici ATC delle prescrizioni registrate in cartella, mentre le complicanze dai codici ICD9-CM.

Selezione degli indicatori

Questo rapporto è basato su un numero consistente dell'attuale Lista Indicatori adottata - Revisione 8 del 19 Giugno 2019 - disponibile sul sito web degli Annali AMD.

Tra gli indicatori descrittivi generali sono stati valutati quelli abituali degli Annali a cui si fa riferimento (<https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2022/05/AMD-Annali-2022-italia-2022-prot.pdf>): descrittivi, di processo, di esito intermedio, di appropriatezza, di qualità di cura complessiva e di esito finale.

Per tutti gli indicatori considerati il denominatore è costituito dai pazienti con almeno una rilevazione di questi parametri durante l'anno indice. Nel caso uno stesso paziente abbia eseguito più visite nel corso dell'anno indice, per la valutazione degli indicatori di esito intermedio sono state valutate le rilevazioni più recenti.

Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico

Gli indicatori utilizzati nel DM1 sono stati i seguenti:

- Distribuzione dei pazienti per gruppo di trattamento anti-iperglicemico (microinfusore, terapia insulinica basal-bolus, schemi contenenti insulina premiscelata)
- Soggetti trattati con altri anti-iperglicemizzanti in aggiunta all'insulina

Inoltre, sono stati valutati il BMI medio e d.s. e l'uso delle singole classi di ipolipemizzanti (statine, fibrati, omega-3, ezetimibe e inibitori PCSK9) ed antiipertensivi (ACE-Inibitori, sartani, diuretici, beta-blocanti e calcio-antagonisti), classificati secondo i Codici ATC.

Indicatori di esito

Tali indicatori, di grande rilevanza per questo tipo di iniziativa, includono:

- Distribuzione dei pazienti per grado di severità della retinopatia diabetica su totale monitorati per retinopatia
- Soggetti con ulcera / gangrena / osteomielite del piede verificatasi nel periodo, amputazione minore, amputazione maggiore, infarto del miocardio, ictus, dialisi e soggetti con storia di malattia cardiovascolare ovvero i soggetti con un evento CV pregresso (infarto / ictus / rivascolarizzazione coronarica o periferica / by pass coronarico o periferico).

Tali patologie sono classificate utilizzando i codici ICD9-CM.

Indicatori di qualità di cura complessiva

La valutazione della qualità di cura complessiva è stata effettuata attraverso lo score Q, un punteggio sintetico già introdotto negli Annali dal 2010. Lo score Q è stato sviluppato nell'ambito dello studio *QuED*⁽⁷⁾ e successivamente applicato nello studio *QUASAR*⁽⁸⁾. Il punteggio viene calcolato a partire da misure di processo ed esito intermedio, facilmente desumibili dal File Dati AMD. Per ogni paziente viene calcolato un punteggio tra 0 e 40 come indice crescente di buona qualità di cura ricevuta. Lo score Q si è dimostrato in grado di predire l'incidenza successiva di eventi cardiovascolari quali angina, IMA, ictus, TIA, rivascolarizzazione, complicanze arti inferiori e mortalità. In particolare, nello studio *QUASAR*, a conferma di quanto già evidenziato nello studio *QuED*, il rischio di sviluppare un evento cardiovascolare dopo una mediana di 2,3 anni era maggiore dell'84% nei soggetti con score <15 e del 17% in quelli con score di 20-25, rispetto a quelli con score >25. Negli Annali AMD, lo score Q è utilizzato sia come misura continua (punteggio medio e deviazione standard) che come misura categorica (<15, 15-25, >25).

Risultati

Sono stati analizzati i dati di 37.445 pazienti affetti da DM1 (16.971 donne e 20.474 uomini) visitati nel corso del 2019 in 282 Servizi di Diabetologia. Per consentire il confronto con le edizioni precedenti degli Annali AMD, gli indicatori descrittivi generali sono stati valutati per l'anno 2019.

Si conferma, come negli anni precedenti, una lieve predominanza del genere maschile (54,7%).

La descrizione della casistica è espressa in tabella 1.

Indicatori di processo

Nel 2019, oltre il 97% dei pazienti hanno effettuato la misurazione dell'HbA1c almeno una volta all'anno, senza differenze di genere. Il monitoraggio del profilo lipidico aumenta in modo significativo (+13% circa in entrambi i sessi) e si riduce la differenza di genere (F 78,7% vs M 78,8%). La rilevazione della pressione arteriosa è elevata: 90,2% vs 90,5%. L'indicatore di processo che migliora di più nel tempo è la misurazione dell'albuminuria che passa dal 57,2% in entrambi i generi nel 2016 al 72% circa nel 2019 (+ 25% circa), solo lievemente inferiore nelle donne (71,9% vs 72,5%); l'85% delle donne e l'85,2% degli uomini hanno effettuato almeno una determinazione della creatinemia nel 2019, dato che migliora mediamente di circa il 15% rispetto al 2016, mantenendo una minima differenza nei due generi, sempre a svantaggio delle donne.

Lo screening del piede risulta eseguito in poco più del 20% dei pazienti (dato registrato nel 21,7% donne e 23,1% negli uomini), rimanendo ancora un indicatore di processo monitorato in modo ampiamente insufficiente, variato di pochissimo dal 2016 al 2019, è a favore del genere maschile (+ 2,6% vs -0,4%). Il fundus oculi è stato esaminato nel 44,3% delle donne e nel 44,5% dei maschi evidenziando un lieve peggioramento nel 2019 rispetto a quanto accadeva nell'anno 2016 (mediamente si è ridotto di circa il 3,5% nei due generi) per quanto, in considerazione del fatto che in assenza di RD il follow-up è indicato ad intervalli regolari di 2 anni, la percentuale registrata denota un monitoraggio sufficiente della retinopatia diabetica. In generale gli

Tabella 1 | Descrizione della casistica.

Anno 2019	Donne	Uomini
N° (%)	16.971(45,3)	20.474 (54,7)
Età media (anni)	48,9±17,0	47,3±16,1
Età < 45 a. (%)	40,6	43,5
Età > 65 a. (%)	19,1	14,4
HbA1c media	7,9% (63 mmol/L)	7,7% (60mmol/L)
HbA1c <=7 (%)	25,6	31,7
LDL-Col medio	99,9±28,2	99,1±29,9
PAS media (mmHg)	124,6±19,0	128,5±17,6
PAD media (mmHg)	73,4±9,6	77,7±9,6
Esame Piede (%)	21,7	23,1
Esame del FO (%)	44,3	44,5
Score Q medio	28,7±8,4	28,7±8,5

indicatori di processo anche nell'anno 2019, seppure con una tendenza a migliorare rispetto al passato, rispecchiano ancora una differenza di attenzione se pure minima a sfavore delle donne con diabete tipo 1.

Indicatori di esito intermedio

Sono stati esaminati indicatori di esito intermedio alcuni parametri ritenuti rilevanti, in quanto predittivi di rischio cardiovascolare: HbA1c, il profilo lipidico, la pressione arteriosa, il BMI, il fumo, la microalbuminuria e il filtrato glomerulare.

HbA1c

I livelli medi di HbA1c relativi all'anno 2019 sono 7,9% (63mmol/L) nelle donne e 7,7% (60mmol/L) negli uomini. Viene confermata la minima differenza di questo indice di compenso glicemico a sfavore del genere femminile (0,2 punti percentuali di differenza tra i due sessi). In entrambi i generi si osserva un miglioramento rispetto ai valori di HbA1c registrati nel 2011, anche se permane la differenza di genere (l'analisi intermedia per i diabetici T1 visti nell'anno 2016, pubblicati nella monografia dedicata al Diabete T1 non ha riportato i valori medi degli indicatori di esito intermedio, ma solo le percentuali di pazienti a target). L'analisi in relazione al tipo di trattamento, mostra che le donne tendono a presentare valori medi di HbA1c sistematicamente più elevati, con differenze minori nei soggetti trattati con microinfusore.

La distribuzione per classi di HbA1c mostra che la proporzione di soggetti con valori di HbA1c \leq 7% (53 mmol/L) è maggiore tra gli uomini (31,7%) rispetto alle donne (25,6%). specularmente, la proporzione di soggetti con valori di HbA1c $>$ 8% (64 mmol/L) è maggiore tra le donne (38,1%) rispetto agli uomini (32,5%). Si confermano quindi i dati del 2011 e del 2016, in cui il genere femminile mostra una maggiore difficoltà nel raggiungere il compenso metabolico inteso come target di HbA1c, rispetto al genere maschile (Tabella 2): pur migliorando nel tempo per entrambi i generi la proporzione di pazienti a target, le differenze restano invariate.

Profilo lipidico

I livelli medi dei parametri lipidici mostrano valori di colesterolo totale e di colesterolo HDL più elevati nelle donne, mentre i livelli di trigliceridi, sono lievemente più alti nei maschi.

Mentre i valori di colesterolo LDL sono simili nei due sessi: oltre il 50% circa dei soggetti con DM1, ha valori inferiori a 100mg/dl ed il 13,1% delle donne e il 15,6% degli uomini riporta concentrazioni inferiori a 70mg/dl, mentre una bassa percentuale di pazienti (circa il 3,0% in tutta la popolazione) mostra livelli superiori o uguali a 160 mg/dl.

Rispetto ai dati analizzati nel 2011, si rileva un miglioramento del colesterolo totale (ridotto da 192,6 a 183,1 mg/dl nelle donne e da 184 a 173,8 mg/dl negli uomini) in entrambi i sessi, associato a riduzione del colesterolo HDL (per le donne da 67,4 a 65,9 mg/dl, per gli uomini da 56,5 a 55,1 mg/dl) mentre si confermano livelli di trigliceridi di poco più alti nei maschi, come già osservato nel 2011.

Pressione arteriosa

I livelli medi di pressione arteriosa sistolica e diastolica sono risultati più elevati per gli uomini rispetto alle donne (Tabella 1). La distribuzione della pressione arteriosa sistolica in 7 classi, evidenzia che il 70,9% delle donne e il 63,8% degli uomini aveva valori di pressione sistolica inferiori o uguali a 130 mm Hg, mentre valori decisamente elevati ($>$ 160 mm Hg) venivano riscontrati in una bassa proporzione di pazienti (3,5% di entrambi i sessi). L'andamento della pressione arteriosa diastolica in 6 classi evidenzia che l'86,2% delle donne e l'81,1% degli uomini aveva valori pressori uguali o inferiori a 80 mm Hg, mentre valori decisamente elevati erano presenti in meno dell'1% dei pazienti in entrambi i sessi. Complessivamente sul totale dei soggetti monitorati nell'anno 2019, il 26,1% delle donne mostra valori pressori non a target ($>$ 140/90) mentre negli uomini la percentuale sale al 32,3% (Figura 1).

Tabella 2 | Andamento per 8 classi dell'HbA1c (%).

CLASSI HbA1c (%)	Donne	Uomini
\leq 6,0	4,7	6,4
6,1-6,5	7,6	9,7
6,6-7,0	13,3	15,6
7,1-7,5	18,7	19,4
7,6-8,0	17,6	16,5
8,1-8,5	14,4	12,3
8,6-9,0	9,7	8,0
$>$ 9,0	14,0	12,2

È evidente come la prevalenza di donne con Hb1c \leq 7% sia nettamente inferiore rispetto ai Maschi.

Confrontando tali dati con l'analisi del 2011 si conferma un controllo pressorio più adeguato nelle donne rispetto agli uomini, con dati sovrapponibili anche per quanto riguarda i livelli di pressione arteriosa > 140/90.

BMI

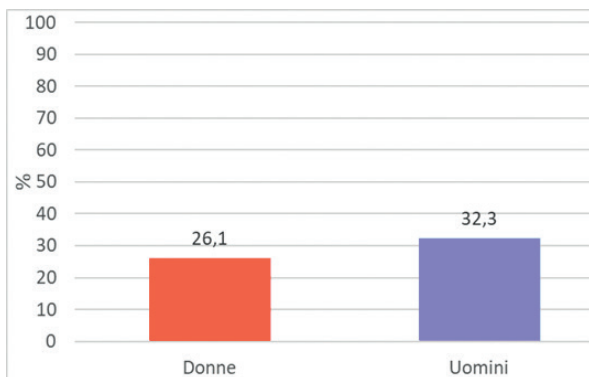
I livelli medi di BMI nei pazienti con DM1 sono risultati lievemente maggiori negli uomini rispetto alle donne. La distribuzione in 7 classi del BMI ha registrato nel sesso femminile una percentuale più elevata di soggetti sottopeso (BMI < 18,5: donne 4,5% e uomini: 1,9%) o con peso nella norma (BMI: 18,5-25, donne:54,6% e uomini:47,8%). La percentuale di soggetti sovrappeso (BMI: 25,1-27) è risultata maggiore negli uomini (donne: 13,6%, uomini: 19,3%) così come l'obesità di I grado (BMI: 30,1-34,9, donne: 9,9%, uomini: 10,7%). Invece, l'obesità di II e III grado è risultata più frequente nel sesso femminile (BMI:35,0-39,9: donne:3,1% e uomini: 1,9%; BMI>40: donne: 0,9%, uomini: 0,4%). Questi dati si confermano simili a quelli osservati nel 2011 per entrambi i generi, sebbene si registri l'aumento di un punto percentuale della frequenza di obesità.

Fumo

Nel 2019, il 21,4% delle donne con DM1 e ben il 30,1% degli uomini è risultato fumatore.

Filtrato glomerulare e microalbuminuria

Tra i pazienti con diagnosi di DM1 il 12,2% delle donne e il 10,3% degli uomini presenta una riduzione del filtrato glomerulare (eGFR<60 ml/m*



La prevalenza di pazienti non a target per la PAS/PAD è decisamente maggiore nei maschi.

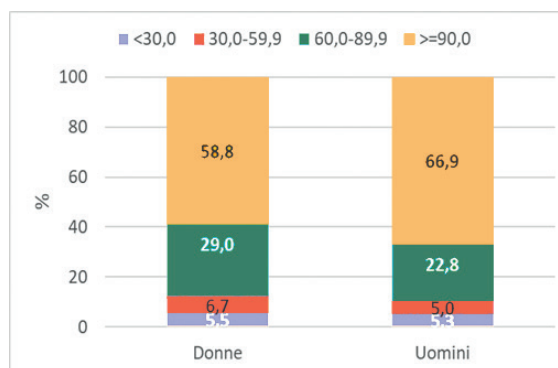
Figura 1 | Soggetti con pressione arteriosa ≥ 140/90 mmHg.

1,73 m²) (Figura 2). La micro/macroalbuminuria è stata riscontrata nel 17,2% delle donne e nel 21,3% degli uomini con DM1. (Figura 3), in netta riduzione rispetto ai dati del 2016 in entrambi i sessi (F: 23,0% e M: 28,7%).

Nonostante il miglioramento osservato in entrambi i sessi negli ultimi 8 anni, si conferma una maggiore frequenza di ridotto filtrato glomerulare nelle donne ed una minore di microalbuminuria.

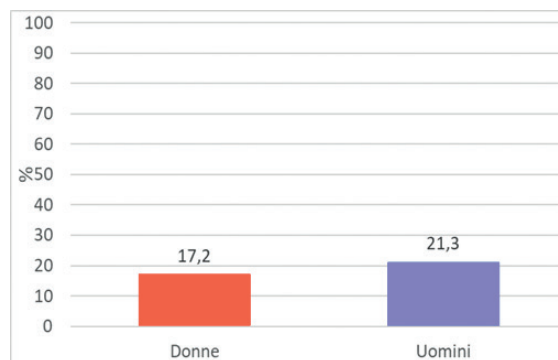
Indicatori di intensità/ appropriatezza del trattamento farmacologico

In entrambi i sessi circa l'80% dei pazienti è trattato con terapia insulinica multiniettiva (MDI), lo schema più utilizzato è il basal-bolus. Percentuali minime di pazienti senza differenze di sesso vengono trattate con altri schemi insulinici; costantemente in calo



La prevalenza di soggetti con e-GFR < 60 ml/min è maggiore nel genere femminile.

Figura 2 | Andamento per 4 classi del filtrato glomerulare (%).



La prevalenza di soggetti con micro/macroalbuminuria è maggiore nel genere maschile.

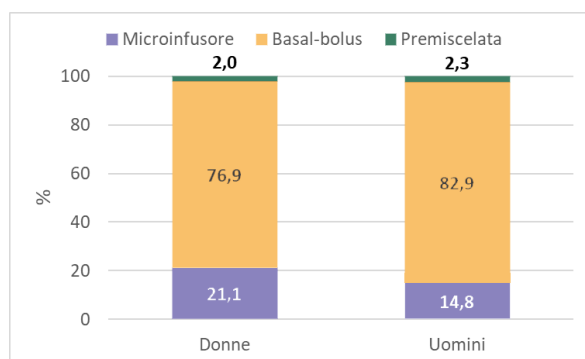
Figura 3 | Soggetti con micro/macroalbuminuria (%).

l'utilizzo di insuline premiscelate. Si conferma un incremento di utilizzo delle tecnologie e il maggiore utilizzo del microinfusore (CSII) nelle donne (F=21,1%, M=14,8%). (Figura 4) Tale differenza era già stata evidenziata sia nel 2011 (F=19,6%, M=13,8%) che nel 2016 (F=15,5%, M= 10,1%)

Nel 2019, poco più del 13% di donne ed uomini con DM1 risultava trattato con ipoglicemizzanti orali in aggiunta all'insulina e non vi sono differenze tra i sessi (metformina: 11,6% e 11,5% nelle donne e negli uomini; SGLT2i: 0,6% in entrambe le popolazioni).

Relativamente alla terapia ipolipemizzante, oltre un terzo dei pazienti con DM1 è in trattamento, prevalentemente con statine. Sebbene si osservi un trend in crescita in entrambi i sessi, il minor utilizzo degli ipolipemizzanti nelle donne è evidente in tutti i report disponibili fino al 2019 (F=34,4%, M=37,7%). Permane una quota rilevante della popolazione che non è in trattamento nonostante elevati valori di LDL che la pongono a rischio di eventi cardiovascolari. Rispetto al 2016 ed al 2011, la percentuale di soggetti non trattati nonostante valori di col LDL \geq 130 mg/dl è più alta nel sesso femminile, anche se in riduzione in entrambi i sessi (F = 62,7 vs 69,7 vs 80,6%; M = 61,3 vs 67,3 vs 81,2,5%).

Una quota ridotta di pazienti, con percentuali maggiori nel sesso maschile, utilizza fibrati ed omega 3. Da segnalare il maggiore utilizzo di ezetimibe nel sesso femminile. Infine, la percentuale di pazienti con valori di LDL \geq 130 nonostante il trattamento si è ridotta in entrambi i sessi rispetto al 2016 e al 2011 (F 13,8 vs 15,9%vs 23,5%, M 13,5% vs16% vs 22,2%). Circa un terzo dei pazienti è in trattamento antipertensivo; la percentuale dei pazienti trattati è aumentata negli anni in entrambi i sessi: nel 2011 F=29%; nel 2019 F=30,1%. Persiste negli



Le donne sono più frequentemente in trattamento con CSII.

Figura 4 | Distribuzione dei pazienti per classe di trattamento (%).

anni un maggiore utilizzo nelle donne di diuretici e beta-bloccanti, mentre ace-inibitori e calcio-antagonisti sono più utilizzati negli uomini; non sono state osservate differenze nell'utilizzo di sartani ed anti-adrenergici. Nel 2019, tra i soggetti con elevati livelli di pressione arteriosa (PA \geq 140/90 mmHg), il 47,3% delle donne e il 51,1% degli uomini non seguiva terapia con antiipertensivi, questo svantaggio, presente già nel 2016 (F=47,7%, M=50,3%), è aumentato negli anni. Tra i trattati, meno della metà dei maschi raggiunge i target desiderati, nelle femmine questo accade nel 44,8% dei casi.

La percentuale dei soggetti non trattati con ace-inibitori/sartani nonostante la presenza di albuminuria (micro o macro) è più elevata nelle donne (F=62,9%, M=55,2%) .

Tra i soggetti con evento cardiovascolare maggiore, il trattamento con antiaggreganti è meno frequente nelle donne rispetto agli uomini (F=75,5% M=79,1%).

Indicatori di esito finale

Il 32,9% delle donne e il 34,9% degli uomini con DM1 presenta retinopatia diabetica a vari gradi di severità; solo in una minoranza di pazienti (lo 0,6% delle donne e lo 0,7% degli uomini) erano presenti forme severe di retinopatia (cecità e oftalmopatia diabetica avanzata). Un lieve svantaggio sembra esserci per i maschi per tutti i gradi di severità della retinopatia, considerato che l'esecuzione del *fundus oculi* è simile (44,3% delle donne vs 44,5% degli uomini). La maculopatia risulta presente nel 3,9% dei soggetti con DM1 esaminati, senza differenza tra uomini e donne.

Rispetto al 2016 la prevalenza di Retinopatia diabetica si è ridotta del 4,8% tra le donne e del 5,2% tra gli uomini.

Per quanto riguarda le complicanze croniche a carico degli arti inferiori, lo 0,7% delle donne e lo 0,9% degli uomini con DM1 monitorati per il piede diabetico nel periodo in esame, presentava un quadro di ulcera/gangrena/osteomielite del piede. Una storia di amputazioni minori, inoltre, era presente nello 0,3% delle donne e nello 0,7% degli uomini. Sebbene si tratti di percentuali molto piccole, i dati suggeriscono uno svantaggio maschile, confermato anche dal dato che una storia di amputazioni maggiori era presente nello 0,3% degli uomini, ma non veniva riportata per nessuna donna.

Analizzando i dati relativi alla 'dialisi per nefropatia diabetica', non sono emerse differenze tra uomini (0,4%) e donne (0,3%).

Più evidenti sono le differenze di genere relative alla malattia cardiovascolare: una storia di infarto del miocardio, infatti, era presente nell'1,6% delle donne e nel 3,0% degli uomini con DM1 (Figura 5). La prevalenza di ictus era simile nei due sessi (lo 0,8% delle donne e l'1,0% degli uomini aveva una storia di ictus), ma considerate complessivamente, le complicanze cardiovascolari (definite come storia di infarto del miocardio/ictus/rivascolarizzazione coronarica o periferica/by pass coronarico o periferico) erano più frequenti nel sesso maschile (6,2% uomini vs 3,8% donne). Questo dato è in linea con i dati precedenti.

Nel complesso, anche i dati relativi all'anno 2019, mostrano che le complicanze croniche del DM1 hanno un impatto differente nei due sessi.

Indicatori di qualità di cura complessiva

La qualità di cura complessiva erogata è stata misurata attraverso lo score Q, indicatore che fornisce non solo una misura della qualità della cura erogata dai Centri diabetologici italiani alle persone con diabete ma che ha anche un valore predittivo sul rischio di eventi cardiovascolari. Validato su pazienti con diabete tipo 2, si è dimostrato capace di consentire una predizione affidabile del rischio di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori nell'arco temporale dei tre anni successivi anche nei pazienti con diabete tipo 1. Lo Score Q è in costante miglioramento in entrambi i sessi. Nel 2019 circa il 61% dei pazienti (61,2% nelle donne e 61% negli uomini) presenta uno score Q>25 e

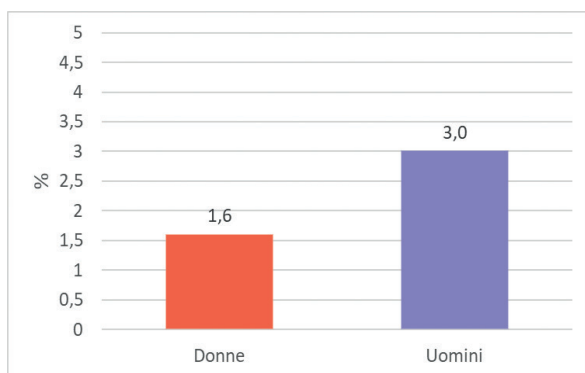


Figura 5 | Soggetti con storia di infarto del miocardio (%).

quindi livelli adeguati di cura complessiva senza alcuna differenza significativa tra i due generi. Lo score Q medio è risultato sovrapponibile nei due sessi: 28,7±8,4 nelle donne e 28,7±8,5 negli uomini. Il peggior controllo metabolico del diabete nelle donne e il peggior controllo pressorio negli uomini si parificano e danno come risultato lo stesso livello di Score Q nel DM1.

Discussione

Questa analisi sulle "Differenze di genere negli indicatori AMD di qualità dell'assistenza al diabete di tipo 1 in Italia" è relativa ai 37445 pazienti con DM1 che sono stati visti nel corso del 2019 in 282 Servizi di Diabetologia. La casistica è certamente di interesse per numerosità rispetto ad altri studi di popolazione come quello del registro svedese per il diabete tipo 1⁽⁹⁾ popolato da 16.367 pazienti (37,6% donne), ai dati raccolti su una popolazione di 9.481 pazienti (53% donne) inseriti nel "T1D Exchange Clinic Registry"⁽¹⁰⁾, e ai dati del database danese popolato da 3691 diabetici tipo 1 (42% donne)⁽¹¹⁾. Solo lo studio scozzese si avvicina ai numeri da noi valutati: 30717 (45% donne)⁽¹²⁾.

Rispetto alla precedente monografia di genere sul DM1^(13,14) è stato registrato un incremento di circa 10.000 pazienti e ancora una volta si registra una leggera predominanza del sesso maschile (54,7%), in modo analogo a quanto registrato tra i pazienti con DM2 (57,3%), e che rispecchia la epidemiologia del diabete in Italia e nel mondo.

Nel DM1 le donne hanno un'età più avanzata: l'età media delle donne con DM1 è maggiore rispetto ai maschi, in particolare sono di più le donne con età > 65 anni, verosimilmente a causa della durata della vita media, che è maggiore nel genere femminile, mentre la percentuale di soggetti al di sotto dei 45 anni è maggiore fra gli uomini. Non sono state rilevate differenze di genere per quanto riguarda la percentuale di nuove diagnosi e di primi accessi.

La misurazione dell'HbA1c almeno una volta all'anno, irrinunciabile nell'assistenza al diabete, si mantiene vicina al 100% nel corso del 2019 senza differenze di genere. Aumenta in modo significativo il monitoraggio del profilo lipidico e scompare la differenza tra i generi a dimostrazione della maggiore attenzione ai fattori di rischio cardiovascolare, anche nei pazienti con DM1,⁽¹⁵⁾ che potrebbe essere dovuto al recepimento delle indicazioni delle società scientifiche internazionali (Linee Guida ESC⁽¹⁶⁾). Anche la rilevazione della pressione arteriosa con-

tinua a crescere nel tempo. L'indicatore di processo che migliora di più nel tempo è senza dubbio la misurazione dell'albuminuria che raggiunge il 72% circa nel 2019, con un dato ancora una volta un po' a sfavore delle donne; l'attenzione alle complicanze renali è reso evidente dall'aumento della misurazione della creatinemia, che migliora mediamente di circa il 15% rispetto al 2016, mantenendo una minima differenza nei due generi, sempre a svantaggio delle donne. L'esame del piede, è l'indicatore di processo maggiormente trascurato nella nostra pratica clinica: difficile dire se sia trascurata più l'esecuzione, verosimilmente per i tempi ristretti della visita, o la registrazione dell'esame o forse entrambe, che è variato di pochissimo negli anni e comunque il miglioramento è a favore del genere maschile. La registrazione del fundus oculi ha visto un lieve peggioramento nel 2019 rispetto a quanto registrato in precedenza; tuttavia, considerato che quando il risultato del fundus oculi è normale, il follow-up è indicato ad intervalli di 2 anni, una frequenza del 44.3% nelle donne e del 44,5% negli uomini può considerarsi un monitoraggio della retinopatia diabetica sufficientemente attento. In generale gli indicatori di processo nell'anno 2019, tendono a migliorare rispetto al passato, ma registrano ancora una differenza di attenzione se pure minima a sfavore delle donne con diabete tipo 1.

I valori medi di HbA1c sono migliorati in entrambi i generi nel tempo, ma resta invariata la differenza a sfavore delle donne, che si evidenzia soprattutto quando si confronta la prevalenza di pazienti a target: la proporzione di soggetti con valori di HbA1c \leq 7% (53mmol/L) è migliorata nel tempo, ma è maggiore tra gli uomini rispetto alle donne. Si confermano quindi i dati del 2011 e del 2016, in cui il genere femminile mostra una maggiore difficoltà nel raggiungere il compenso metabolico inteso come target di HbA1c, rispetto al genere maschile. Quando i livelli medi di HbA1c sono analizzati per tipo di trattamento insulinico si osservano differenze simili tra i due sessi per i regimi iniettivi, che si mantengono anche nei pazienti trattati con microinfusore. Specularmente, la proporzione di soggetti con valori di HbA1c $>$ 8% (64mmol/L) è maggiore tra le donne rispetto agli uomini. Non si può escludere che le interferenze ormonali delle fasi della vita della donna dall'età fertile, alla gravidanza e alla menopausa e forse anche lo stile di vita abbiano un ruolo rilevante nel limitare il raggiungimento e mantenimento di un buon compenso metabolico.

Per quanto riguarda l'assetto lipidico – a differenza del DM2 – i valori di colesterolo LDL sono simili nei due sessi: oltre il 50% dei soggetti con DMT1, ha valori inferiori a 100mg/dl, mentre una bassa percentuale di pazienti mostra livelli superiori o uguali a 160 mg/dl. Ancora molto bassa la proporzione di pazienti a target con l'LDL-Colesterolo $<$ 70mg/dl secondo le ultime linee guida, che sono però successive al 2019.

I livelli medi di pressione arteriosa sistolica e diastolica sono risultati più elevati negli uomini rispetto alle donne anche in questa rilevazione, come già in precedenza. La distribuzione della pressione arteriosa sistolica in classi, evidenzia che 7 donne su 10, e 6 uomini su 10 hanno valori di pressione sistolica inferiori o uguali a 130 mmHg, mentre valori decisamente elevati si riscontrano in una bassa proporzione di DM1. Anche nel 2019 è più elevata la quota di uomini non a target per i valori pressori rispetto alle donne: si conferma quindi un controllo pressorio più adeguato nelle donne, a parità di trattamento. Per quanto riguarda il BMI, l'obesità di II e III grado è più frequente nel sesso femminile e l'andamento del BMI negli anni mostra un aumento della prevalenza anche nel DM1, fenomeno che richiede approfondimenti e studi mirati per capirne le cause^(17,18). C'è ancora una quota rilevante di fumatori nel DM1, che non accenna a ridursi: è da ricordare che sebbene l'abitudine al fumo, principale fattore di rischio cardiovascolare modificabile, prevalga negli uomini, il rischio relativo di eventi coronarici è maggiore nelle donne fumatrici; sono necessarie pertanto campagne di comunicazione contro il tabagismo, particolarmente dedicate alle donne con diabete, per le quali il fumo di sigaretta aumenta il rischio relativo di infarto del miocardio e di morte rispetto agli uomini^(19,20).

L'insieme dei dati relativi alla funzione renale conferma che le donne tendono ad avere una maggiore frequenza di ridotto filtrato glomerulare e minore di micro/macroalbuminuria, confermando il quadro clinico della funzione renale ridotta senza microalbuminuria, soprattutto nelle donne. Questo dato contribuisce al definitivo tramonto dell'assioma che la microalbuminuria sia un marker precoce di danno renale: è invece sempre più importante affiancare alla microalbuminuria anche il monitoraggio del l'eGFR per seguire adeguatamente l'andamento della funzione renale oggi, cogliere anche questa fascia di popolazione con insuff. renale cronica non albuminurica, anche alla

luce delle nuove possibilità terapeutiche⁽²¹⁾. La riduzione del filtrato glomerulare stimato (eGFR) è inoltre associato a una maggiore incidenza di malattia cardiovascolare⁽²²⁾, e questo dato potrebbe forse concorrere a spiegare l'aumento di rischio di eventi coronarici nelle donne diabetiche rispetto agli uomini, riportato in letteratura⁽²³⁻²⁵⁾.

Aumenta l'utilizzo delle tecnologie e il maggiore uso del microinfusore nelle donne⁽²⁶⁾. Tale differenza era già stata evidenziata nei dati di genere precedenti, ed è solo in parte attribuibile al maggior uso del microinfusore per la programmazione della gravidanza, perché non ci sono un numero così elevato di gravidanze nel DM1, ma anche al tentativo di superare la variabilità glicemica che le donne mostrano più frequentemente dei maschi. Nonostante l'aumento dei pazienti con DM1 in terapia con microinfusore negli anni, siamo ancora decisamente lontani in Italia da percentuali superiori al 50% riportate recentemente dal "T1D Exchange Clinical Network"⁽²⁷⁾ negli Stati Uniti, seppure con risultati di esito intermedio (HbA1c) sovrapponibili.

Sebbene si osservi un trend in crescita in entrambi i sessi nell'uso delle statine, il minor utilizzo degli ipolipemizzanti nelle donne è evidente in tutti i report disponibili. Permane una quota importante dei DM1 non in trattamento nonostante elevati valori di LDL che li pongono a rischio di eventi cardiovascolari: la percentuale di soggetti non trattati nonostante valori di col LDL ≥ 130 mg/dl è più alta nel sesso femminile anche se in riduzione rispetto al passato. Tale sottotrattamento nei DM1 potrebbe essere attribuito alla scarsa percezione da parte dei diabetologi del rischio cardio vascolare prima del 2019, quando con la pubblicazione delle linee guida ESC⁽¹⁶⁾, si è preso atto che i DM1 con durata ≥ 10 anni, associato ad un altro fattore di rischio, hanno un alto rischio CV. Non si può escludere una certa resistenza anche dei pazienti, specie i più giovani, ad assumere altre terapie, oltre l'insulina per il controllo metabolico del diabete. Da segnalare il maggiore utilizzo di ezetimibe nel sesso femminile che può essere motivato dalla maggiore frequenza di mialgie da statine nelle donne, per cui si privilegia la associazione con ezetimibe per raggiungere i target.

Circa un terzo dei pazienti è in trattamento antipertensivo e la percentuale è aumentata negli anni in entrambi i sessi fino all'attuale prevalenza del 30% nel 2019. Persiste negli anni un maggiore utilizzo nelle donne di diuretici e beta-bloccanti, mentre ace-inibitori e calcio-antagonisti sono più utilizzati negli

uomini. La percentuale dei soggetti con PA $\geq 140/90$ è maggiore negli uomini: questo svantaggio era presente già negli anni precedenti e si osserva come sia aumentata l'inerzia terapeutica. I target pressori sono più frequentemente raggiunti nelle donne, rispetto ai maschi. Anche il controllo pressorio nel DM1 richiede un maggior impegno dei diabetologi, sia nell'iniziare il trattamento sia nell'intensificarlo, in particolare nei maschi. Così come è necessaria una maggiore attenzione nel trattamento dell'albuminuria con ace-inibitori/sartani, soprattutto nelle donne, e nell'uso di antiaggreganti piastrinici nei soggetti che hanno avuto già un evento cardiovascolare maggiore.

Un'ampia review e metanalisi pubblicata su Lancet Diabetes Endocrinol del 2015⁽¹⁹⁾ ha documentato come la mortalità per eventi cardiovascolari risulti incrementata del 40% nelle donne con diabete tipo1 rispetto ai maschi: è possibile che le differenze nel controllo metabolico del diabete spieghino questi esiti peggiori? Queste evidenze ci devono indurre ad una particolare attenzione al trattamento di tutti i fattori di rischio CV nel sesso femminile anche nel DM1: emerge infatti nella popolazione con DM1 un'ampia area di possibile intervento farmacologico dei fattori di rischio cardiovascolare e dell'educazione terapeutica strutturata finalizzata ad aumentare l'aderenza alle cure (possibile causa di sottotrattamento, soprattutto nelle donne) e al raggiungimento e mantenimento dei target.

Per quanto riguarda le complicanze croniche del diabete, i maschi mostrano un lieve svantaggio per tutti i gradi di Retinopatia Diabetica, rispetto alle donne, mentre solo una minoranza di pazienti ha forme severe di retinopatia (cecità e oftalmopatia diabetica avanzata), senza differenza tra uomini e donne. Nel complesso, nel 2019 circa un terzo della popolazione con DM1 presenta retinopatia diabetica, con un sensibile calo rispetto agli anni precedenti. Il diabete è la prima causa di deficit visivo in età lavorativa in Italia e in altri Paesi industrializzati. Poiché l'attuale strategia di prevenzione della retinopatia diabetica è basata sulla triade controllo metabolico, controllo pressorio e screening periodico, risulta indispensabile indagare le possibili differenze tra uomini e donne, soprattutto nel controllo dei fattori di rischio, visto che lo screening è simile.

Per quanto riguarda le complicanze croniche a carico degli arti inferiori, la prevalenza è bassa ed è a svantaggio dei maschi sebbene si tratti di percentuali molto piccole. Le complicanze a carico degli arti inferiori

sono tra le più invalidanti e con maggiore impatto sulla qualità di vita dei pazienti, e occorre sicuramente aumentare la sensibilità e la consapevolezza di pazienti e sanitari sulla necessità di un regolare screening anche nel DM1, considerato che l'esame del piede è effettuato da meno di un quarto degli uomini e delle donne afferenti ai centri diabetologici italiani. Non si registrano differenze di genere per quanto riguarda la 'dialisi per nefropatia diabetica'.

Più evidenti sono le differenze di genere relative alla malattia cardiovascolare che prevale nei maschi: una percentuale quasi doppia di soggetti di sesso maschile presenta una storia di infarto, mentre simile è la prevalenza di ictus cerebrale, ma la storia di malattia cardiovascolare prevale nel genere maschile. La registrazione di queste complicanze è ancora scarsamente soddisfacente e va sicuramente migliorata⁽²⁹⁾.

Nelle donne con DM1, molti fattori influenzano il compenso glicemico e quindi il rischio di complicanze: tra questi, gli ormoni sessuali che regolano il ciclo ovarico/mestruale e i cambiamenti connessi al momento della menopausa⁽²⁶⁾. Di contro, nei maschi con DM1, il testosterone, oltre al ruolo di ormone sessuale, esercita anche un'azione diretta sulla secrezione dell'insulina e sulla sua funzione; l'eventuale deficit di testosterone e l'iperglicemia formano un circolo vizioso che si autoalimenta nel tempo andando ad incidere sia sull'insorgenza che sull'evoluzione delle complicanze.

Questa analisi – la 3^a elaborata dagli Annali AMD in ottica di genere – ha permesso di conoscere nel *real world* della assistenza al diabete in Italia le differenze di genere sia nel Diabete Tipo 1⁽⁵⁾ che Tipo 2⁽³⁾. Nei pazienti con DM1, il peggior controllo metabolico nelle donne e quello della pressione arteriosa negli uomini sono i dati emersi e confermati negli anni, pur registrando un *trend* di continuo miglioramento dei parametri esaminati in entrambi i generi. Il confronto in base al trattamento ha evidenziato il miglioramento del controllo metabolico con il trattamento con CSII rispetto alla MDI sia nei maschi che nelle femmine, ma senza colmare il gap tra i due generi.

Sia nel DM1 che DM2⁽³⁰⁾ tutto questo avviene, nella realtà assistenziale italiana, a parità di trattamento. Il modello assistenziale Italiano dei centri di diabetologia garantisce pari opportunità di cura, indipendentemente dal genere, ma i dati confermano differenze genere specifiche, che è fondamentale conoscere ed approfondire, per poterle superare. La cui costanza e ripetitività nel tempo di questi dati suggerisce che non ci siano tanto differenze nella

qualità di cura erogata, ma piuttosto differenze biologiche, forse resistenza ai farmaci, ma che pongono anche quesiti sulla inerzia nella intensificazione dei trattamenti e sulla aderenza e persistenza della terapia prescritta.

Secondo una visione globale del concetto di salute, risulta fondamentale studiare l'influenza del sesso e del genere su vari aspetti del DM1, e l'analisi approfondita di questo studio offre ai diabetologi italiani uno spaccato sulle differenze di genere, che possono permetterci di migliorare l'assistenza al DM1, con una attenzione specifica al genere, nella pratica clinica quotidiana anche disegnando percorsi di prevenzione, di educazione e di cura genere-specifici.

Punti chiave

- Miglioramento della qualità dell'assistenza per tutti gli indicatori nei pazienti con DM1 e del monitoraggio delle complicanze con una minima differenza a sfavore delle donne (FO e Piede).
- Si conferma peggior compenso metabolico (HbA1c) nelle donne e peggior controllo della pressione arteriosa negli uomini.
- I maschi mostrano un lieve svantaggio per tutti i gradi di retinopatia diabetica;
- Le donne tendono ad avere una maggiore frequenza di ridotto filtrato glomerulare e minore micro/macroalbuminuria.
- Aumentato l'utilizzo del microinfusore, soprattutto nelle donne e miglioramento del controllo metabolico con il CSII rispetto alla MDI in entrambi i sessi, senza colmare il gap tra i due generi.

Key points

- Improvement of the quality of care for all indicators in patients with DM1 and of the monitoring of complications with a small disadvantage for women (FO and Foot).
- Worse metabolic control (HbA1c) is confirmed in women and worse blood pressure control in men.
- Males show a slight disadvantage for all grades of diabetic retinopathy;
- Women tend to have a higher frequency of reduced glomerular filtration and lower micro/macroalbuminuria.
- Increased insulin pump use, especially in women, and improved metabolic control with CSII compared to MDI in both genders, without bridging the gender gap.

Bibliografia

- Costa G, Spadea T, Cardano M. Diseguaglianze di Salute in Italia, *Epidemiol Prev*, 28, p. 1-161, 2004.
- Mauvais-Jarvis F. Epidemiology of Gender Differences in Diabetes and Obesity. *Adv Exp Med Biol* 1043: 3-8, 2017. doi: 10.1007/978-3-319-70178-3_1. PMID: 29224087, 2017.
- Rossi MC, Cristofaro MR, Gentile S, Lucisano G et al. 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. *Diabetes care* 36:3162-3168, 2013.
- Annali AMD 2020-DIABETE DI TIPO 1 <https://aemmedi.it/annali-amd/>. La Penna G, Clemente G, Pisanu P, Suraci T, Manicardi V. et al Sinossi sul Diabete Tipo 1. Valutazione degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza al diabete tipo 1 in Italia. *JAMD* 23/4/2021 DOI 10.36171/jamd20.23.4.13, 2021.
- Manicardi V, Russo G, Napoli A, Torlone E et al. Gender-Disparities in Adults with Type 1 Diabetes: More Than a Quality of Care Issue. A Cross-Sectional Observational Study from the AMD Annals Initiative. *PLoS One* 11:162960. doi:10.1371/journal.pone.0162960-October 3, 2016.
- Manicardi V, Rossi MC, Romeo EL, et al. on behalf of Gruppo Donna AMD. Review : Gender differences in type 2 diabetes (Italy) *Ital J Gender specific Med* 2:60-68, 2016.
- De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M et al. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the QuED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18:57-65, 2008.
- Rossi MC, Lucisano G, Comaschi M, Coscelli C et al. Quality of Diabetes Care Predicts the Development of Cardiovascular Events: Results of the AMD-QUASAR Study. *Diabetes Care* 34:347-352, 2011.
- Willers C, Iderberg H, Axelsen M, Dahlström T, Julin B et al. Socio-demographic determinants and health outcome variation in individuals with type 1 diabetes mellitus: A register-based study. *PLOS ONE* 13:e0199170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199170>, 2018.
- Shah VN, Grimsman JM, Foster NC, Dost A et al. Undertreatment of cardiovascular risk factors in the type 1 diabetes exchange clinic network (United States) and the prospective diabetes follow-up (Germany/Austria) registries. *Diabetes Obes Metab* 22:1577-1585, 2020.
- Adelborg K, Szentkúti P, Henriksen JE et al. Cohort profile: the Funen Diabetes Database – a populationbased cohort of patients with diabetes in Denmark. *BMJ Open*; 10:e035492. doi:10.1136/bmjopen-2019-035492, 2020.
- Mair C, Wulaningsih W, Jeyam A, et al. Glycaemic control trends in people with type 1 diabetes in Scotland 2004–2016. *Diabetologia* 62:1375–1384, 2019.
- Rossi MC, Candido R, Ceriello A, Cimino A et al. Trends over 8 years in quality of diabetes care: results of the AMD Annals continuous quality improvement initiative. *Acta Diabetologica* 52:557-571, 2015.
- Associazione Medici Diabetologi <https://aemmedi.it> > uploads > 2016/09 > 2014. Monografie di genere diabete di tipo 1, 2014.
- Pintaudi B, Scatena A, Piscitelli G, Frison V et al. Clinical profiles and quality of care of adults with type 1 diabetes according to their cardiovascular Risk: A Multicenter, Observational, retrospective study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 182, 109131, 2021.
- Knuuti, Juhani et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 41.3 (2020): 407-477.
- Corbin KD, Driscoll KA, Pratley RE et al. Obesity in Type 1 Diabetes: Pathophysiology, Clinical Impact, and Mechanisms. *Endocr Rev* 39:629-663, 2018.
- Giandalia A, Russo G, Ruggeri P, Giancaterini A et al. Age and sex-related characteristics of obesity in type 1 diabetic subjects: the Italian AMD Annals initiative. The Official Journal of ATTD Advanced Technologies & Treatments for Diabetes Conference 22-25 February 2023 I Berlin & Online. P A1-A269. EP373 / #370. <https://doi.org/10.1089/dia.2023.2525.abstracts>.
- Huxley R, Barzi F, Woodward M et al. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies *BMJ* 332:73, 2006.
- Millet ECR, Peters SAE, Woodward M et al, Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants *BMJ* 2018;363:k4247.
- Piscitelli P, Viazi F, Fioretto P, Giorda C et al. Predictors of chronic kidney disease in type 1 diabetes: a longitudinal study from the AMD Annals initiative - Sci Rep. 7: 3313, 2017. Published online 2017 Jun 12. doi: 10.1038/s41598-017-03551-wCorrection in: *Sci Rep* 8:5999, 2018.
- Fujisawa T, Suzuki S, Arita T, Yagi N et al. Decline in eGFR over time and incidence of cardiovascular events: Shinken database analysis. *Journal of Cardiology* 77:626-33, 2021.
- Kautzky-Willer A, Stich K, Hintersteiner J, Kautzky A, Kamyar MR, Saukel J et al. Sex-specific-differences in cardiometabolic risk in type 1 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 12: 78 doi: 10.1186/1475-2840-12-78 PMID: 23705959, 2013.
- Ballotari P, Chiatamone Ranieri S, Luberto F, Manicardi V et al. Sex Differences in Cardiovascular Mortality in Diabetics and Nondiabetic Subjects: A Population-Based Study (Italy) *International Journal of Endocrinology*, Article ID 914057 doi. org/10.1155/2015/914057, 2015.
- Ballotari P, Venturelli F, Greci M, Giorgi Rossi P, Manicardi V et al. Sex differences in the effect of Type 2 Diabetes on Major Cardiovascular Diseases: results from a population-based study in Italy. *International Journal of Endocrinology*, 2017 – Article ID 6039356 – febb 2017.
- Bruttomesso D, Laviola L, Lepore G and the Italian Study Group on Diffusion of CSII. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Italy: Third National Survey. *Diabetes technology & therapeutics*, Volume 17, Number 2, 2015.
- Weinstock RS, Schütz-Fuhrmann I, Connor CG, Hermann JM et al. & DPV Initiative. (2016). Type 1 diabetes in older adults: comparing treatments and chronic complications in the United States T1D Exchange and the German/Austrian DPV registries. *Diabetes Research and Clinical Practice* 122:28-37, 2016.
- Russo GT, Manicardi V, Rossi MC, Orsi E et al. Differenze di genere nel diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2: i dati italiani. *Il Diabete Online*, Organo ufficiale della Società Italiana di Diabetologia, Rassegna 33, N. 3, 2021.
- Ritter et al. *Biology of Sex Differences* (2020) Sex differences in the risk of vascular disease associated with diabetes 11:1 <https://doi.org/10.1186/s13293-019-0277>.
- Russo GT, Manicardi V, Rossi M.C, Orsi E et al Sex - and gender-differences in chronic long-term complications of type 1 and type 2 diabetes mellitus in Italy. – *NMCD* 32, 2022.