

ARTICOLO ORIGINALE

Le Monografie degli Annali AMD 2021. L'evoluzione della cura in base al genere nel diabete mellito tipo 2

Type 2 diabetes therapy's evolution based on gender. Monographs of AMD Annals 2021

L. Tonutti¹, A. Napoli¹, E. Brun¹, A. Bogazzi¹, M. Cavallo², E. Cimino², M.R. Cristofaro¹, A. Giancaterini¹, A. Giandalia¹, C. Giuliani¹, A. Guberti², E. Lapice², R. Manti², M. Modugno², M.C. Rossi², P. Ruggeri¹, E. Spreafico², C. Suraci², A. Rocca², G. Russo², V. Manicardi²

¹Gruppo Medicina di Genere. ²Gruppo Annali AMD.

Corresponding author: laura.tonutti@tin.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Tonutti L, Napoli A, Brun E, Bogazzi A, Cavallo M, Cimino E, Cristofaro MR, Giancaterini A, Giandalia A, Giuliani C, Guberti A, Lapice E, Manti R, Modugno M, Rossi MC, Ruggeri P, Spreafico E, Suraci C, Rocca A, Russo G, Manicardi V. Le Monografie degli Annali 2021. L'evoluzione della cura in base al genere nel diabete mellito tipo 2. JAMD 26:39-48, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.1.5

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received April, 2023

Accepted May, 2023

Published June, 2023

Copyright © 2023 L. Tonutti. 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

OBJECTIVE OF THE STUDY To verify the evolution of the therapy's quality in type 2 (DM2) diabetic patient In Italy, from a gender perspective.

DESIGN AND METHODS For the purpose of this analysis, data from the AMD Annals referring to patients with DM2, followed in italian diabetes centers in 2019, were used, comparing indicators of quality of care between male and female patients and compared to 2016 analysis.

RESULTS The data of 304,561 men and 227,169 women with DM2 followed by 282 diabetes centers in the year 2019 were evaluated. The prevalence of males and a general aging of the population are confirmed. The increase in survival mainly affects women, while the number of new diagnoses has grown in both sexes. Most process indicators improved, maintaining the advantage for males. Monitoring of glycated hemoglobin and blood pressure concerns almost all patients; the percentage of patients checked for lipid profile and renal function are lower. Foot screening activity remains stable and low and screening for retinopathy is reduced. The predictive indicators of cardiovascular (CV) risk remain against the female sex; in particular, women are more obese, have worse glycemic control, lipid profile and kidney function. The percentage of smokers is stable. The treatment of glycemia and dyslipidemia did not differ in the two sexes and the adoption of innovative drugs has significantly increased. The intensity of care for hypertension is higher in women. There was a general reduction in ACE-I/ARBs therapy in patients with microalbuminuria. It is confirmed that there is no under-treatment of women, despite their worse outcomes with regards to CV risk factors. Micro and macro-angiopathic complications confirm gender differences, but the quality of the data recording on final outcomes is still modest. More than 30% of patients are >75 years old, mostly women, and a significant percentage, in both sexes, use segretagogues/insulin.

Over the years, the overall quality of care has improved, in a similar way in both genders. More than 60% of patients have a Q score >25, with an increase of about 10 percentage points compared to 2016.

CONCLUSIONS The analysis of the 2019 data confirms a continuous improvement in the quality of diabetes care and adequate levels of overall assistance. The CV risk profile is still unfavorable for women. Elderly patients require specific adaptation and personalization of care.

KEY WORDS gender; DM2; AMD indicators.

Riassunto

OBIETTIVO DELLO STUDIO Verificare l'evoluzione della qualità di cura nei pazienti con diabete tipo 2 (DM2) in Italia, in un'ottica di genere.

DISEGNO E METODI Per questa analisi sono stati utilizzati i dati degli Annali AMD riferiti ai pazienti con DM2 seguiti nelle strutture di diabetologia italiane nell'anno 2019, confrontando gli indicatori di qualità della cura fra i pazienti di sesso maschile e femminile e paragonandoli con quelli registrati nel 2016.

RISULTATI Sono stati valutati i dati di 304.561 uomini e 227.169 donne con DM2 seguiti da 282 servizi di diabetologia italiani nell'anno 2019.

Si conferma la prevalenza del sesso maschile ed un generale invecchiamento della popolazione. L'aumento della sopravvivenza prevale nelle donne, mentre il numero delle nuove diagnosi è cresciuto in entrambi i sessi.

Sono migliorati la maggior parte degli indicatori di processo, sempre a vantaggio del sesso maschile. Il monitoraggio dell'emoglobina glicata e della pressione arteriosa riguarda la quasi totalità dei pazienti; in una percentuale minore sono stati controllati il profilo lipidico e la funzione renale. Rimane stabile e bassa l'attività di screening del piede e si è ridotto lo screening per la retinopatia.

Gli indicatori predittivi del rischio cardiovascolare (CV) rimangono a sfavore del sesso femminile, in particolare le donne sono più obese, hanno un peggiore compenso del diabete, profilo lipidico e funzione renale. È rimasta stabile la percentuale di fumatori.

Il trattamento della glicemia e della dislipidemia non differiscono nei due sessi ed è aumentata significativamente l'adozione dei farmaci innovativi. L'intensità di cura per l'ipertensione è maggiore nelle donne. È emersa una generale riduzione della

terapia con ACE-inibitori/sartanici nei pazienti con microalbuminuria.

Si conferma che non c'è un sotto-trattamento delle donne, nonostante gli esiti peggiori riguardo i fattori di rischio CV. Le complicanze micro e macroangiopatiche confermano differenze di genere, ma la qualità della registrazione dei dati sugli esiti finali è ancora modesta. Oltre il 30% dei pazienti ha un'età >75 anni, in maggioranza donne e una percentuale significativa, in entrambi i sessi, è in trattamento con farmaci che possono indurre ipoglicemia (segretagoghi/insulina).

Negli anni è migliorata la qualità di cura complessiva, in maniera simile nei due generi. Oltre il 60% dei pazienti presenta uno score Q >25, con un incremento di circa 10 punti percentuali rispetto al 2016.

CONCLUSIONI L'analisi dei dati del 2019 conferma un continuo miglioramento della qualità dell'assistenza diabetologica e livelli adeguati di cura complessiva. Il profilo di rischio CV permane sfavorevole per le donne. I pazienti anziani necessitano uno specifico adattamento e personalizzazione della cura.

PAROLE CHIAVE genere; DM2; indicatori AMD.

Introduzione

Il diabete tipo2 (DM2) è una malattia complessa ed eterogenea per età di insorgenza, presentazione fenotipica, grado di insulino-resistenza, insorgenza di complicanze.

Richiede un approccio multifattoriale e soprattutto personalizzato, rispettoso delle caratteristiche individuali biologiche, psicologiche e sociali in un percorso di cura e assistenza centrato sulla persona^{1,2}. Negli ultimi anni un crescente numero di studi e linee guida pongono attenzione all'eterogeneità delle caratteristiche individuali, ai determinanti sociali della salute, agli aspetti psicologici a indicare una evoluzione culturale nella modalità di cura del paziente con diabete mellito⁽¹⁻⁴⁾.

In questo ambito la medicina di genere assume il ruolo importante di stimolo nel focalizzare l'attenzione sugli aspetti di personalizzazione dell'approccio alla persona, in quanto in grado di integrare gli aspetti biologici con quelli sociali, le differenze etniche e culturali responsabili delle diverse risposte alle cure delle donne e degli uomini^(5,6).

Sono stati condotti numerosi studi e ricerche sulle influenze del sesso e del genere sulla fisiologia, fisiopatologia e clinica di tutte le malattie per giunge-

re a decisioni terapeutiche basate sull'evidenza sia nell'uomo che nella donna^(3,4). È importante ricordare che le caratteristiche biologiche di una persona (corredo genetico, assetto ormonale) si riferiscono al "sesso", mentre per il "genere" bisogna tenere conto dei determinanti sociali, culturali, religiosi, economici che definiscono il contesto di vita dell'individuo. La difficoltà a differenziare sesso/genere è legata al fatto che tutti questi aspetti interagiscono tra loro in modo trasversale e nel tempo, tanto che spesso è difficile distinguere il contributo dell'uno o dell'altro, questo soprattutto in una patologia cronica come il diabete⁽⁶⁾.

L'attenzione agli aspetti di genere sono particolarmente importanti in diabetologia: è ormai noto il più elevato rischio cardiovascolare (CV) delle donne con diabete rispetto agli uomini, riguardo gli eventi coronarici, la prognosi post-infarto miocardico e la mortalità cardiovascolare complessiva^(7,8). Le donne con diabete manifestano peggiori profili di rischio cardiovascolare rispetto ai maschi; gli studi a tutt'oggi non sono in grado di rispondere al quesito se queste differenze sono legate alle diversità biologiche tra i sessi⁽⁹⁾, oppure a un diverso accesso alle cure, aderenza alla terapia o differenze nell'approccio alla assistenza e nella stima del grado di rischio⁽¹⁰⁾. Uno studio svedese su un campione di popolazione simile a quello degli Annali, ha evidenziato come anche le disuguaglianze socio-economiche e il livello di istruzione si riflettano nella cura del diabete e sono spesso associate a differenze in indicatori di processo, di esito intermedio e risultati di salute, con livelli di rischio differenti relativamente alle complicanze micro e macrovascolari⁽¹¹⁾.

Identificare ed affrontare dal punto di vista epidemiologico e clinico-terapeutico le differenze di genere, attraverso il progetto degli Annali di Genere⁽¹²⁾, è stato per AMD un passo importante verso questa evoluzione culturale ed è la prima basilare forma di personalizzazione della cura del diabete, nel rispetto delle indicazioni fornite dalle linee guida, verso un approccio centrato alla persona per raggiungere gli obiettivi clinici e di qualità della vita nelle persone con diabete.

Obiettivo dello studio

L'obiettivo di questo studio è verificare l'evoluzione della qualità di cura nei pazienti con DM2 in Italia, in un'ottica di genere.

Materiale e metodi

Si tratta di uno studio osservazionale di corte sulla popolazione affetta da DM2 afferente alle strutture diabetologiche italiane, che hanno ottenuto la autorizzazione dei Comitati Etici delle Aziende Sanitarie di appartenenza per partecipare al Progetto Annali AMD. L'analisi riguarda i pazienti con DM2 "attivi" nell'anno 2019, vale a dire tutti i pazienti con almeno una prescrizione terapeutica (farmaci e/o terapia nutrizionale) per il diabete nell'anno indice e almeno un altro tra i seguenti parametri: peso e/o pressione arteriosa. Sono stati valutati i dati nell'anno 2019, mettendo a confronto gli indicatori di qualità della cura fra i pazienti di sesso maschile e sesso femminile e verificata l'evoluzione degli stessi parametri in rapporto ai dati raccolti nel 2016.

Per quanto riguarda le precisazioni metodologiche e la descrizione dei vari parametri e degli indicatori considerati si rimanda alla pubblicazione degli Annali 2021⁽¹³⁾.

Risultati

Il numero complessivo dei Servizi di diabetologia che hanno fornito i dati per questa valutazione sono stati 282, aumentati rispetto al 2016 di circa 60 unità. I pazienti con DM2 "attivi" nel 2019 sono stati 531.730 (227.169 donne e 304.561 uomini), che rappresentano il 90,7% del carico assistenziale dei centri diabetologici partecipanti.

Si conferma nel tempo la prevalenza della popolazione maschile (Figura 1), ma una età media più elevata nel sesso femminile (F 75,5 ± 11,3 anni vs M 68,4 ± 11 anni).

La stratificazione per fasce di età dimostra che le donne sono meno rappresentate in tutte le fasce più gio-

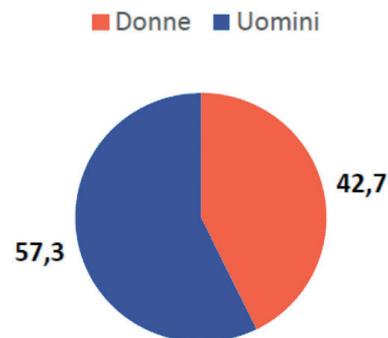


Figura 1 | Distribuzione per sesso della popolazione assistita (%).

vanili, mentre oltre i 75 anni la prevalenza femminile supera di circa un 10% quella maschile (Figura 2). In accordo con l'età, la durata di malattia è maggiore nelle donne. In generale in entrambi i generi si registra un significativo invecchiamento delle persone con diabete ed attualmente la popolazione con età >75 anni rappresenta circa il 30% circa dei pazienti. In entrambi i sessi sono aumentate le neo-diagnosi (6,3% vs 6,0% nelle donne e 6,7% vs 6,2% negli uomini).

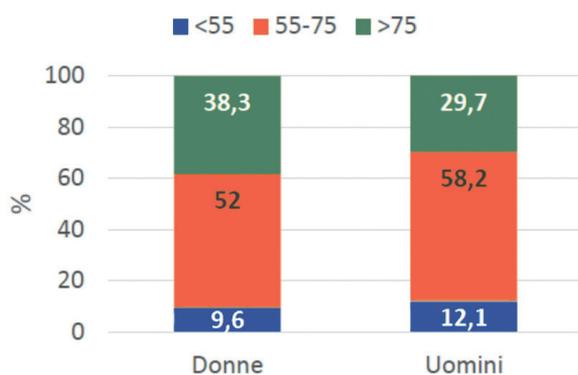


Figura 2 | Distribuzione per sesso e classi di età della popolazione assistita (%).

Indicatori di processo

Quasi tutti i pazienti hanno avuto almeno una determinazione dell'HbA1c (96,6%) e una misurazione della pressione arteriosa (90%), senza differenze di genere e senza variazioni significative rispetto ai dati precedenti.

Rispetto al 2016, è invece aumentata in entrambi i sessi dal 72% al 78% la percentuale di pazienti monitorati per il profilo lipidico.

Per quanto riguarda lo screening delle complicanze, nel 2019 si è osservato un aumento significativo della valutazione della microalbuminuria e, anche se più modesto, della creatininemia, in entrambi i sessi, con una leggera prevalenza nei maschi.

Rimangono fortemente insufficienti e a favore degli uomini l'esecuzione dell'esame del piede e lo screening della retinopatia diabetica, quest'ultimo diminuito rispetto al 2016.

Indicatori di esito intermedio

Gli indicatori di esito intermedio sono considerati importanti fattori di rischio cardiovascolare: HbA1c, lipidi, pressione arteriosa, BMI, fumo, microalbuminuria e filtrato glomerulare.

In merito al compenso glicemico, le donne continuano a presentare una maggiore difficoltà a raggiungere gli obiettivi desiderabili: nonostante la media dei valori di HbA1c non mostri sostanziali differenze tra i sessi (F 7,3±1,2% vs M 7,2±1,2%), i livelli medi di HbA1c per tipo di trattamento (solo dieta, ipo-orali/GLP1RA, Insulina +ipo orali/GLP1RA, solo insulina) sono leggermente maggiori nelle donne. Complessivamente gli uomini hanno più frequentemente una HbA1c minore 6,5%, mentre le donne ≥8% (Tabella 1).

Tabella 1 | Andamento per classi dell'HbA1c (%).

CLASSI HbA1c %	Donne	Uomini
≤ 6,0	10,6	12,7
6,1-6,5	18,1	19,0
6,6-7,0	21,7	21,7
7,1-7,5	18,3	17,8
7,6 - 8,0	11,9	11,0
8,1 -8,5	7,7	7,0
8,6-9,0	4,6	4,1
>9,0	7,2	6,8

In generale i dati sono migliorati rispetto al 2016: è aumentata la percentuale di donne a target e si è ridotta la percentuale dei pazienti scompensati (HbA1c >8%) in entrambi i sessi.

La valutazione dell'assetto lipidico ha confermato, anche in questa analisi, il peggiore controllo della colesterolemia nelle donne rispetto agli uomini (Tabella 2) e per il colesterolo LDL, in ciascuna delle cinque classi considerate (Tabella 3). E questo, anche se in entrambi i sessi, è aumentata di circa 7 punti percentuali la quota di pazienti con valori di LDL < 100 mg/dl (Figura 3) ed è diminuita la percentuale di pazienti con valori di LDL ≥130 mg/dl (Figura 4).

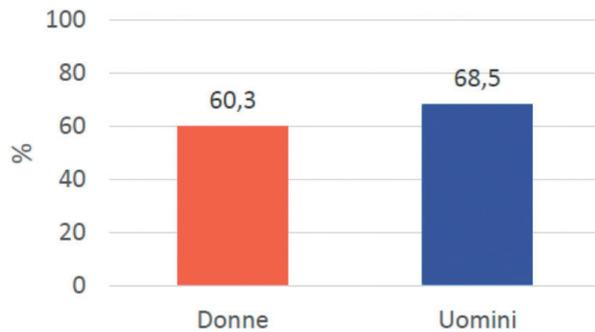
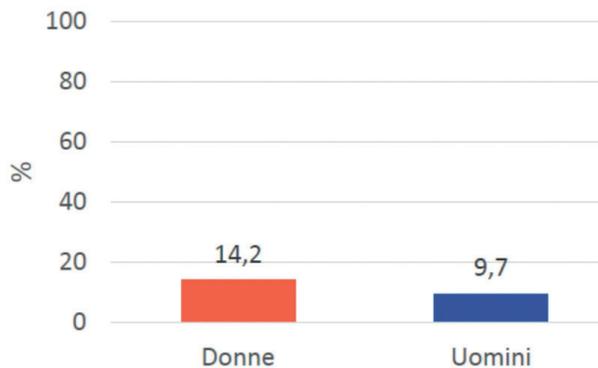
La valutazione dei valori di pressione arteriosa conferma una condizione in miglioramento e che favorisce le donne, in particolare per quanto riguarda la quota dei pazienti a target (F + 7,1% vs M + 6%).

Tabella 2 | Valori medi dei lipidi (mg/dl).

	Donne	Uomini
Colesterolo totale	175,5±37,9	161,2±36,8
Colesterolo LDL	95,3±32,4	87,7±31,1
Colesterolo HDL	52,8±13,3	45,9±11,8
Trigliceridi	137,4±72,8	138,6±87,1

Tabella 3 | Andamento per classi di colesterolo LDL (%).

Classi LDL (mg/dl)	Donne	Uomini
<70	22,4	31,3
70,0-99,9	37,9	37,2
100,0- 129,9	25,5	21,8
130,0-159,0	10,3	7,5
≥ 160	3,9	2,2

**Figura 3** | Soggetti con colesterolo LDL <100 mg/dl (%).**Figura 4** | Soggetti con colesterolo LDL ≥ 130 mg/dl (%).

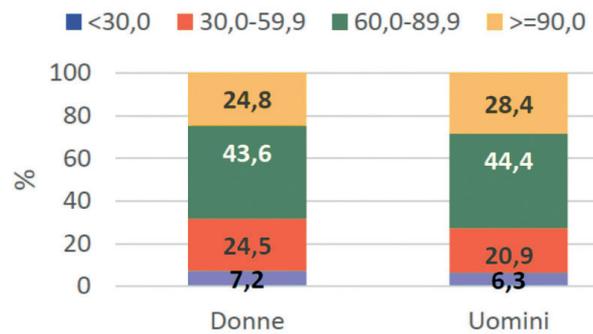
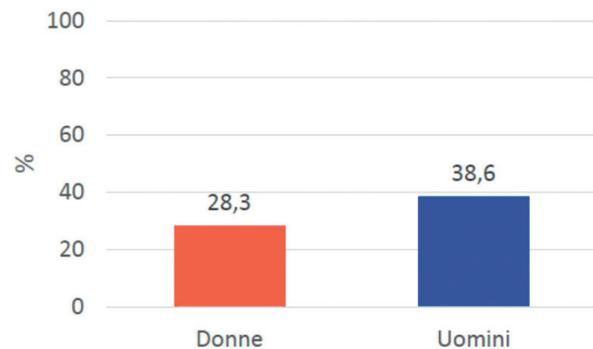
I livelli di BMI sono piuttosto elevati in entrambi i sessi e l'obesità (BMI > 30) rimane una condizione prevalente nel sesso femminile rispetto ai maschi (F 43,8% vs M 36,3%).

La abitudine al fumo è stabile nel tempo ed è minore nelle donne (F 12,5% vs M 20,3%).

L'analisi dei dati riguardo la funzione renale conferma che le donne vanno incontro a insufficienza renale moderata/severa, definita sulla base del filtrato glomerulare (eGFR dallo stadio III in su) in una percen-

tuale maggiore rispetto agli uomini; in totale infatti il 31,7 % delle donne rispetto al 27,2% degli uomini ha un eGFR <60 ml/min/1,73 m² (Figura 5). Rispetto al 2016 i valori di filtrato glomerulare sono peggiorati in entrambi i sessi (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²: 7,2% vs 4,5% nelle femmine e 6,3% vs 3,5% nei maschi).

Si conferma la maggior prevalenza di micro/macroalbuminuria negli uomini rispetto alle donne (Figura 6), tuttavia il dato è migliorato nel tempo in entrambi i sessi.

**Figura 5** | Andamento per 4 classi del filtrato glomerulare (%).**Figura 6** | Soggetti con micro/macroalbuminuria (%).

Indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico

In entrambi i sessi si è osservato una riduzione del trattamento con sola insulina e con farmaci secretagoghi e un aumento dell'utilizzo della metformina (+10%), degli inibitori DPP-IV (22,2% vs 17,3% nelle donne e 21,6% vs 18,9% uomini) e delle classi GLP-1 RA (10,7% vs 4,0% nelle donne e 11,1% vs 3,5% negli uomini) e SGLT2i (9,8% vs 3,7% nelle donne e 13,8% vs 4,2% negli uomini).

Le differenze di genere sulla scelta della terapia ipoglicemizzante non risultano sostanziali, tuttavia si riscontra un trattamento più frequente con i glicosurici ed i glitazoni, anche in duplice-triplice terapia, nel sesso maschile e un maggior utilizzo della insulina, da sola o in combinazione, nelle donne (Tabella 4). Rimane elevata e stabile la percentuale di pazienti, in prevalenza maschi, che non è in terapia insulinica nonostante valori di HbA1c \geq 9%.

Tabella 4 | Distribuzione dei pazienti con DM2 per classe di farmaco anti-iperlicemizzante (%).

Trattamento	Donne	Uomini
Metformina	70,0	71,7
Sulfanilurea	14,6	13,5
Glinide	2,8	2,7
Glitazone	3,7	5,1
Acarbose	2,1	1,9
DPPIV	22,2	21,6
GLP1-RA	10,7	11,1
SGLT2i	9,8	13,8
Insulina	33,8	32,0
Insulina basale	29,0	27,5
Insulina rapida	20,3	18,3

Il trattamento della dislipidemia è migliorato negli anni in entrambi i sessi.

La statina rimane il farmaco più utilizzato, in oltre il 90% dei pazienti senza distinzione di sesso, e degno di nota è l'incremento dell'utilizzo di ezetimibe, pressoché triplicato rispetto al 2016, sia nelle femmine che nei maschi (F 14,6% vs 5,1%; M 13,9% vs 4,5%). Si conferma un maggiore utilizzo di Omega-3 negli uomini rispetto alle donne (F 8% vs M 12,4%). Tuttavia è ancora alta la percentuale di pazienti con livelli di colesterolo LDL \geq 130 mg/dl che non sono trattati, circa il 46% in entrambi i sessi. La percentuale di pazienti non a target nonostante la terapia ipolipemizzante, invece, ha mostrato una diminuzione rispetto al passato, ma il dato resta a sfavore del sesso femminile (nelle donne 12,1% vs 14,3%; negli uomini 8,2% vs 10,1%).

Non si sono registrate modifiche significative relativamente al trattamento antipertensivo sia per quanto riguarda l'intensità di trattamento, che rima-

ne a favore del sesso femminile, che per le diverse classi di farmaci utilizzati. Rimangono ancora invariate e significative le percentuali di soggetti con livelli pressori inadeguati nonostante la terapia e la percentuale di soggetti, in maggioranza maschi, che non sono trattati con farmaci antipertensivi nonostante valori pressori non a target (F 24,4% vs M 28,8%).

Tra i soggetti con livelli elevati di albuminuria, circa il 38,0% dei pazienti in entrambi i sessi risulta non trattato con ACE-inibitori/Sartani, valore più che raddoppiato rispetto alla precedente analisi.

Per quanto riguarda il trattamento con antiaggreganti piastrinici, nei soggetti con pregresso evento cardiovascolare maggiore, è stabile il dato della percentuale dei trattati e della prevalenza nei maschi (F 72,4% vs M 76,0%).

Indicatori di esito finale

I dati riguardanti gli indicatori di esito finale confermano una differenza di genere anche nella distribuzione delle complicanze micro e macro angiopatiche, con prevalenza stabile nel tempo. L'assenza di retinopatia diabetica rimane a favore del sesso femminile (+ 1,8%). Circa il 20% delle donne e degli uomini risulta avere una retinopatia diabetica a vari livelli di severità, senza differenze di genere. La complicanza piede diabetico e l'anamnesi di amputazione maggiore conferma la sua prevalenza nei maschi.

Non si evidenziano differenze di genere per quanto riguarda i pazienti in dialisi.

La patologia cardiovascolare colpisce in modo marcato la popolazione maschile, con una prevalenza più che doppia di infarto del miocardio rispetto alle donne. Complessivamente, i soggetti con storia di infarto/ictus/rivascolarizzazione coronarica o periferica/bypass coronarico o periferico) costituiscono l'8,3% della popolazione femminile e il 19,3% di quella maschile.

Cura del paziente anziano

Lo studio ha evidenziato che il 33,4% della popolazione con DM2 è costituita da anziani, con età > 75 anni, in maggioranza donne.

La percentuale di soggetti con compenso glicemico non adeguato (HbA1c >8,5%) è maggiore tra le donne. Da segnalare che circa il 15% degli ultrasessantenni con valore di HbA1c <7% fanno uso di secretagoghi e/o insulina (Figura 7).

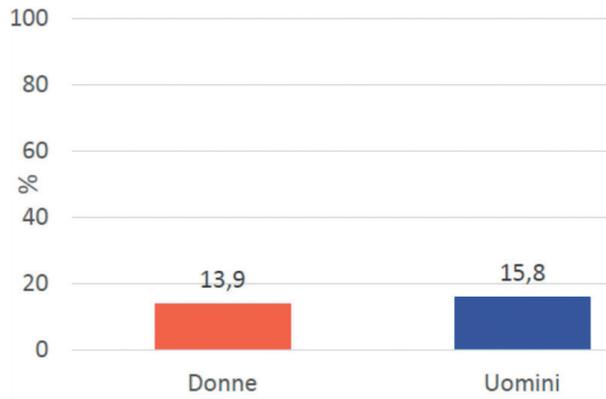


Figura 7 | Soggetti con età ≥ 75 anni e HbA1c $< 7.0\%$ trattati con secretagoghi e/o insulina (%).

Indicatori di qualità di cura complessiva

Lo score Q è un indicatore di qualità complessiva della cura⁽¹³⁾. Nel 2019, oltre il 60,0% dei pazienti di entrambi i generi presenta uno score Q >25 , anche se la percentuale delle donne è risultata lievemente inferiore a quella degli uomini (Figura 8).

I pazienti con uno score >25 sono passati da circa un terzo nel 2009 (34,2% nelle donne e 38,8% negli uomini) a circa la metà nel 2016 (50% nelle donne e 52,7% negli uomini), ad oltre il 60% nel 2019 (*Le Monografie degli Annali AMD 2021. La qualità della cura in base al genere nel 2021, in press*).

Discussione

L'attuale analisi della qualità della cura nel DM2 evidenzia un significativo aumento del numero dei centri diabetologici partecipanti al Progetto Annali

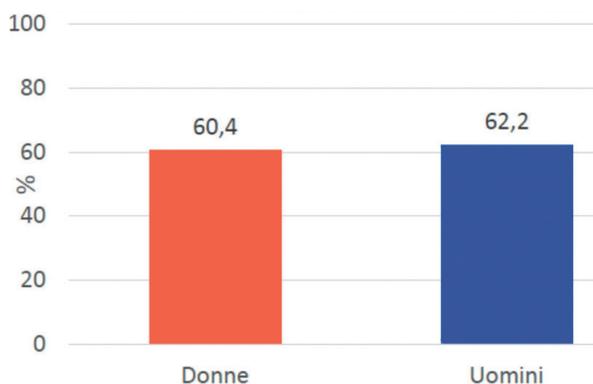


Figura 8 | Soggetti con Score Q >25 (%).

AMD, ad indicare un costante e crescente coinvolgimento dello specialista diabetologo e la sua consapevolezza sull'importanza dei dati, che costituiscono un insieme di verifica e riconoscimento di valore del proprio operato, in una ottica di miglioramento della qualità della cura.

I dati dimostrano in generale un continuo miglioramento della qualità assistenziale, pur mantenendo alcune differenze tra i due sessi in alcuni indicatori di processo e soprattutto negli esiti intermedi e finali, che indicano la coesistenza di elementi diversi da quelli clinico-assistenziali sul controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e sugli outcomes finali.

La popolazione in studio risulta ulteriormente invecchiata⁽⁶⁾, con una netta prevalenza del sesso femminile nelle fasce di età più avanzata. Anche l'aumento delle prime diagnosi è in linea con i dati epidemiologici di aumento della sopravvivenza e di maggiore incidenza di diabete con il progredire dell'età.

Alcuni indicatori di processo sono migliorati in entrambi i sessi, in particolare la determinazione della microalbuminuria, della creatinina e del profilo lipidico.

Se da un lato è aumentata la consapevolezza dell'importanza dello screening della nefropatia, le indicazioni degli standard di cura vengono disattese per quanto riguarda lo screening del piede e della retinopatia, soprattutto nelle donne.

L'analisi degli indicatori di esito intermedio ripropone la differenza di genere nel raggiungimento del compenso glicometabolico, a sfavore delle donne, nonostante in entrambi i sessi siano aumentati i pazienti a target. Considerando l'invecchiamento della popolazione, ciò potrebbe essere legato ad un approccio terapeutico più prudente e ad una personalizzazione dell'obiettivo glicemico desiderato, oltre che dalla maggiore insulino-resistenza legata al BMI. In entrambi i sessi risulta aumentata l'intensità di trattamento e ridotta l'inerzia terapeutica, tuttavia le donne, rispetto agli uomini, continuano a dimostrare maggiore difficoltà a raggiungere gli obiettivi. Non esiste sostanziale differenza nei due sessi rispetto all'utilizzo delle nuove classi di farmaci e l'uso preferenziale evidente in alcuni casi è legato ai loro possibili effetti sfavorevoli. Ne è un esempio il minor utilizzo di gliflozine e glitazonici nelle donne (infezioni genitali e osteoporosi).

Una certa inerzia terapeutica permane ancora nelle condizioni di grave scompenso glicemico e nella popolazione anziana, in cui, soprattutto nei soggetti con HbA1c $< 7\%$, si registra un uso ancora significati-

vo di farmaci potenzialmente a rischio ipoglicemico. Se da un lato è probabile una non de-intensificazione della terapia da parte del diabetologo, dall'altra coesistono le resistenze degli stessi pazienti di fronte a un cambiamento di terapia, a descrivere la complessità della cura nel paziente anziano. Essa richiede la valutazione di molteplici aspetti che vanno dalla definizione di un target individualizzato in base alle caratteristiche ed alle comorbidità del singolo paziente (con target sempre meno stringenti all'aumentare del grado di disabilità e di morbilità), alla necessità di impiego di farmaci caratterizzati da un buon profilo di efficacia e da basso rischio di ipoglicemia, bilanciandone gli eventuali effetti avversi^(2,14).

Il compenso glicometabolico è fortemente influenzato dal BMI, che risulta costantemente superiore nelle donne, in linea con quanto evidenziato negli Annali precedenti⁽⁶⁾ e nello studio MIND⁽⁹⁾. L'obesità inoltre aggrava il rischio cardiovascolare nelle donne. Lo statement dell'AHA del 2016, evidenzia che l'obesità è il fattore di rischio più importante per l'infarto miocardico nelle donne giovani e che il DM2 moltiplica per 4 il rischio⁽¹⁵⁾. Anche per quanto riguarda l'assetto lipidico, la popolazione femminile dimostra un peggior controllo di questo fattore di rischio, nonostante i valori medi di colesterolo totale e colesterolo-LDL siano diminuiti e sia aumentata la popolazione a target in entrambi i sessi. Per ogni parametro considerato i dati sono a sfavore delle donne. Queste differenze non sono spiegabili con l'intensità e l'appropriatezza del trattamento, simile nei due sessi, piuttosto va ricercato un diverso effetto dei farmaci legato al genere⁽¹⁶⁾, effetti collaterali delle statine più frequenti e marcati nel sesso femminile, che possono condizionare il grado di aderenza alla terapia⁽¹⁷⁾.

In letteratura, risultati simili sono evidenziati nel Dutch Diabetes Pearl Study⁽¹⁸⁾, studio osservazionale in cui circa 6500 soggetti con DM2 (40% donne), seguiti in diversi setting di cura, mostrano differenze di genere riguardo il profilo di rischio CV. Le donne presentano valori di BMI, HbA1c, colesterolo tot e LDL più elevati, pur con la stessa intensità di trattamento degli uomini. Anche in questo studio, c'è una maggior attenzione al controllo della pressione arteriosa nelle donne⁽¹⁸⁾, in accordo con le osservazioni di Millet ERC⁽¹⁹⁾, che, nella sua popolazione di pazienti diabetici, evidenzia lo stretto legame tra l'ipertensione arteriosa e l'eccesso di rischio di IMA nelle donne, già subito dopo i 50 anni, così come per il fumo, che

ha un impatto peggiore sul rischio CV nella donna rispetto all'uomo. Infatti, pur essendo associato ad un aumentato rischio di infarto miocardico sia nelle donne che negli uomini, il rischio relativo è doppio nelle donne⁽¹⁹⁾.

Riguardo la funzione renale, il trend in aumento di pazienti con riduzione del filtrato glomerulare sembra legato all'invecchiamento della popolazione e la prevalenza della insufficienza renale nelle donne può dipendere dal fatto che le persone più anziane sono in gran parte di sesso femminile, ma in ogni caso conferma precedenti studi⁽²⁰⁾ e analisi condotte sui dati degli Annali che hanno dimostrato che il sesso femminile risulta un predittore di riduzione del filtrato glomerulare⁽²¹⁾. In letteratura è stato riportato inoltre che una maggiore velocità di riduzione del volume di filtrato glomerulare è associata a una maggiore incidenza di malattie cardiovascolari⁽²²⁾. In entrambi i sessi è aumentata la percentuale dei soggetti con micro/macroalbuminuria non trattata con ACE-inibitori/Sartani, probabilmente per il maggiore utilizzo di classi di farmaci con comprovata protezione renale. La contestuale diminuzione della percentuale di pazienti con micro/macroalbuminuria potrebbe rendere ragione dell'efficacia di tali nuove molecole.

Rimane comunque indispensabile intensificare il trattamento in entrambi i sessi, poiché la microalbuminuria è un fattore indipendente di rischio cardiovascolare⁽²³⁾, con particolare attenzione nel sesso femminile, di per sé predittore di malattia renale⁽²¹⁾.

Complessivamente, il controllo dei principali fattori di rischio CV rimane insufficiente nella popolazione con DM2, con risultati peggiori nelle donne. Questo rende ragione dell'aumentato rischio di eventi coronarici nel sesso femminile rispetto a quello maschile, rischio che non tende a diminuire^(24,25). Un supporto potrebbe derivare dall'utilizzo dei nuovi farmaci, la cui azione, per alcuni di essi, va oltre il controllo della glicemia fino a dimostrarsi efficaci sulla mortalità e prevenzione del danno cardiovascolare e renale. Le acquisizioni derivate dagli studi clinici su questi farmaci hanno portato i diabetologi ad una evoluzione culturale nell'approccio alla cura del paziente con DM2, con una attenzione al danno d'organo e non solo alla glicemia, introducendo il concetto della stratificazione del paziente in base al rischio CV e danno renale^(1,2,26).

Questi farmaci potrebbero modificare in futuro l'evoluzione delle complicanze che oggi registriamo,

sia micro che macrovascolari, che colpiscono in modo diverso uomini e donne.

Tranne che per la dialisi e la retinopatia diabetica, dove non si registrano differenze significative tra i due sessi, il rischio di amputazione agli arti inferiori è doppio nei maschi rispetto alle femmine⁽²⁷⁾, che però hanno un rischio maggiore di mortalità legata alle amputazioni⁽²⁸⁾.

Le complicanze cardio-vascolari mantengono la prevalenza nel sesso maschile, seppure l'entità del gap sia diverso a seconda del distretto vascolare analizzato. Complessivamente, i soggetti con storia di infarto/ictus/rivascolarizzazione coronarica o periferica / by pass coronarico o periferico) costituiscono l'8,3% della popolazione femminile e il 19,3% di quella maschile.

Le basi di queste differenze di genere sono molteplici, includendo la genetica, fattori legati alla aderenza al trattamento e/o alle co-morbilità, lo stile di vita. L'abitudine al fumo, che ha un forte impatto sulla patologia vascolare periferica, è rimasta immutata nei pazienti con DM2 ed è maggiore nei maschi.

La prevalenza di eventi cardiovascolari è in sintonia con i risultati dello studio DAL, in cui la prevalenza di infarto del miocardio da solo o con intervento di rivascolarizzazione era del 10,8% negli uomini e del 3,9% nelle donne⁽²⁹⁾, e dello studio RIACE⁽³⁰⁾, dove le differenze di genere erano più marcate nella patologia coronarica e vascolare periferica (circa 2 volte maggiore negli uomini) rispetto alla patologia cerebrovascolare (solo del 20-35% più frequente negli uomini).

A fronte di questo maggior rischio, in termini assoluti, di eventi cardiovascolari negli uomini, è necessario ricordare come, nelle donne con diabete, il rischio relativo di eventi cardiovascolari superi di gran lunga quello riscontrato nei maschi e come, nonostante il costante miglioramento della qualità complessiva della cura, fotografata attraverso lo score Q, nelle donne persistano le differenze, legate al sesso e al genere, nel raggiungimento dei target per i principali fattori di rischio CV.

L'analisi dei dati del 2019, nonostante l'aumento del numero e dell'età dei pazienti, conferma un continuo miglioramento della qualità dell'assistenza specialistica, con una maggiore attenzione al monitoraggio dei fattori di rischio CV, un aumento dei soggetti a target e un più intensivo ed appropriato utilizzo dei farmaci in entrambi i sessi, con maggior attenzione ai farmaci innovativi. Nonostante ciò, il profilo di rischio CV permane sfavorevole per le donne.

Purtroppo al momento non disponiamo di dati specifici relativi ai "determinanti di genere", come gli aspetti socioculturali ed economici, che possono essere registrati nella cartella informatizzata, pertanto non sono possibili, allo stato attuale, analisi più consistenti. Riteniamo che una valutazione attendibile della qualità dell'assistenza non possa prescindere da un uso corretto e completo della cartella informatizzata, compresi i dati di genere, che potrebbero fornire i tasselli mancanti nella interpretazione di alcuni risultati.

Punti chiave

- Peggior profilo di rischio cardiovascolare nelle donne rispetto agli uomini (controllo glicemico, lipidico e BMI).
- Non differenze tra i due sessi per quanto riguarda l'approccio terapeutico, con miglioramento degli indici di intensità/appropriatezza nel trattamento glicemico, lipidico e pressorio.
- Differenze nei due sessi per quel che riguarda gli esiti finali, ma qualità di registrazione ancora modesta.

Key points

- Worse cardiovascular risk profile in women (glycemic, lipidic and BMI control).
- No gender differences with regard to the therapeutic approach; improvement of intensity/appropriateness indices in glycemic, lipidic and blood pressure treatment.
- Sex differences as regard to the outcomes, but still modest recording quality.

Bibliografia

1. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Diabetes Care* 45:2753–2786, 2022.
2. ElSayed A, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM et al on behalf of the ADA. Standards of Care in Diabetes—2023 *Diabetes Care* 46_Issue Supplement_1, 2023.
3. Bartz D, Chitnis T, Kaiser UB, Rich-Edwards JW, et al. Clinical Advances in Sex- and Gender-Informed Medicine to Improve the Health of All. *JAMA Intern Med* 180:574-583, 2020.
4. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, Geert J De Vries C, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease and medicine. *The Lancet* 396:565-572, 2020.

5. Ministero della Salute. Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2860_allegato.pdf accesso del 10/02/2023.
6. Le Monografie degli Annali AMD 2018 – La qualità della cura in base al genere nel 2018. <https://aemmedi.it/annali-amd/> accesso del 10/02/2021.
7. Al-Salameh A, et al. Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Review of Sex-Related Differences in Predisposition and Prevention. *Mayo Clin Proc* 94:287-308, 2019.
8. Ramírez-Morros A, Franch-Nadal J, Real J, Gratacòs M et al. Sex Differences in Cardiovascular Prevention in Type 2: Diabetes in a Real-World Practice Database. *J. Clin. Med* 11:2196, 2022 Erratum in: *J Clin Med* 2022 11, 2022.
9. Franzini L, Ardigò D, Cavalot F, Miccoli R 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. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 23:235-41, 2013.
10. Poon S, Goodman SG, Yan RT, Bugiardini R et al. Bridging the gender gap: Insights from a contemporary analysis of sex-related differences in the treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 163:66-73, 2012.
11. Julin B, Willers C, Leksell J, et al. Association between sociodemographic determinants and health outcomes in individuals with type 2 diabetes in Sweden. *Diabetes Metab Res Rev* 34:e2984, 2018.
12. 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* 36:3162-68, 2013.
13. Annali AMD 2021 – Valutazione degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza al diabete di tipo 1 e tipo 2 in Italia. <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2022/05/AMD-Annali-2022-italia-2022-prot.pdf> accesso del 10/2/2023.
14. IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes, 2013 <file:///C:/Users/User/Downloads/idf-guideline-older-people-T2D.pdf> visitato il 10/02/2023.
15. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 133:916-947, 2016.
16. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 132:691-718, 2015.
17. Lewey J, Shrank WH, Bowry AD, Kilabuk E et al. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: a meta-analysis. *American Heart Journal* 165:665-78, 678 e1, 2013.
18. De Jong M, Oskam MJ, Sep SJS, Ozcan B, et al. Sex differences in cardiometabolic risk factors, pharmacological treatment and risk factor control in type 2 diabetes: findings from the Dutch Diabetes Pearl cohort. *BMJ Open Diab Res Care* 8:e001365, 2020.
19. Millett ERC, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants. *BMJ* 363:k4247, 2018.
20. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 29:1802-09, 2011
21. De Cosmo S, Viazi V, Paccilli A, Giorda C, et al. Predictors of chronic kidney disease in type 2 diabetes: A longitudinal study from the AMD Annals initiative. *Medicine (Baltimore)*. 95:e4007, 2016. Erratum 95:e5660, 2016.
22. Fujisawa T, Suzuki S, Arita T, Yag N et al. Decline in eGFR over time and incidence of cardiovascular events: Shinken database analysis. *Journal of Cardiology* 77:626-33, 2021.
23. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 110:32-35, 2004.
24. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies *BMJ* 332:73-78, 2006.
25. Madonna R, Balestrieri CR, De Rosa S, Muscoli S et al. Impact of Sex Differences and Diabetes on Coronary Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease. *J. Clin. Med* 8: 98, 2019.
26. ISS-SLNG. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2, 2021. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG_379_diabete_2.pdf accesso del 10/2/2023.
27. Tang ZQ, Chen HL, Zhao FF. Gender differences of lower extremity amputation risk in patients with diabetic foot: a meta-analysis. *Int J Low Extrem Wounds* 13:197-204. 8, 2014.
28. Bruun C, Siersma V, Guassora AD, Holstein P, et al. Amputations and foot ulcers in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus and observed for 19 years. The role of age, gender and co-morbidity. *Diabet Med* 30: 964-72, 2013.
29. Avogaro A, Giorda C, Maggini M, Mannucci E et al. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. *Diabetes Care* 30:1241-47, 2007.
30. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C et al. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study The Riace Study. *Journal of Internal Medicine* 274: 176-91, 2013.