



# DICHIARAZIONE CONFLITTO D'INTERESSE DOCENTI

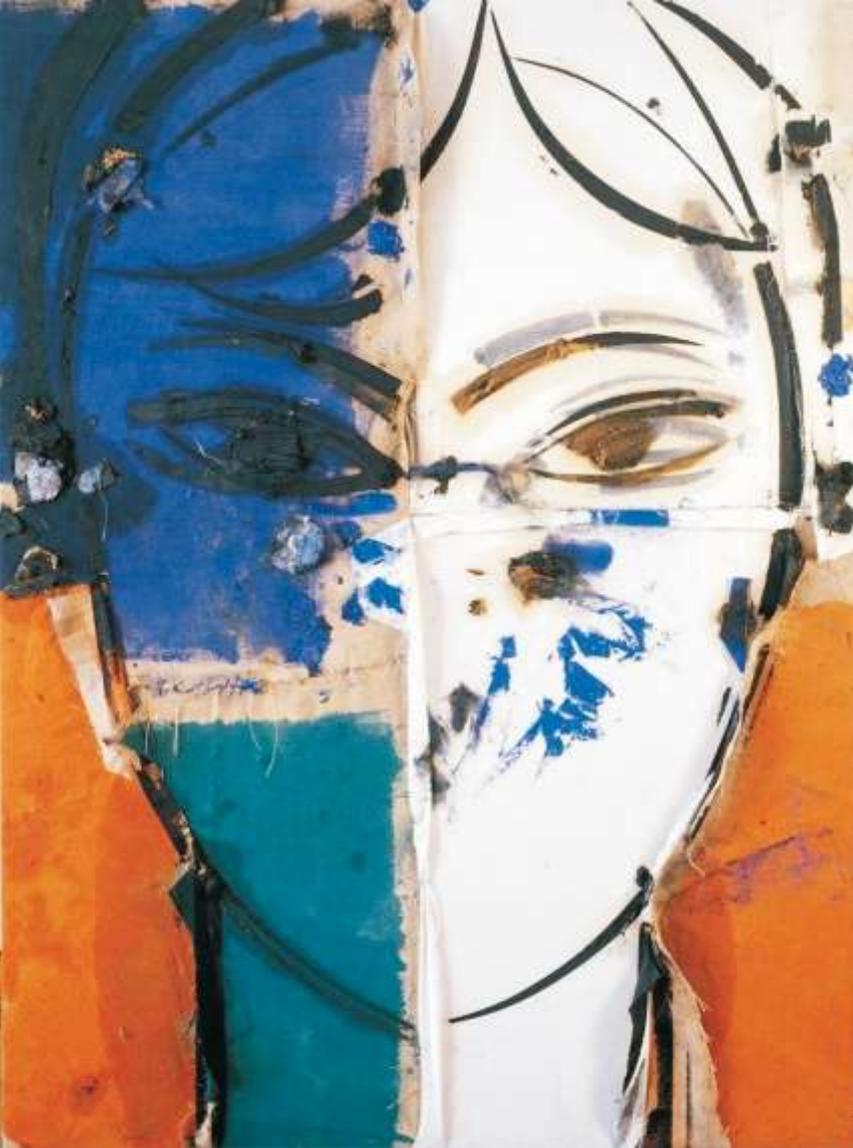
In ottemperanza alla normativa ECM ed al principio trasparenza delle fonti di finanziamento e dei rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario, il **docente deve "rilasciare al provider o all'organizzatore la dichiarazione di conflitto d'interessi (ultimi 2 anni rapporti diretti con aziende) e che successivamente debba informare l'aula all'atto della sua presentazione o comunque prima della lezione/relazione dichiarandolo ai discenti"**.

**Sanofi Aventis**

**Ely Lilly**

**Roche Diagnostic**

**Novonordisk**



## IL PERCORSO DI AMD per la MEDICINA DI GENERE:

### Differenze di genere e compenso metabolico nel Diabete T1 e T2: popolazioni a confronto

**Valeria Manicardi**

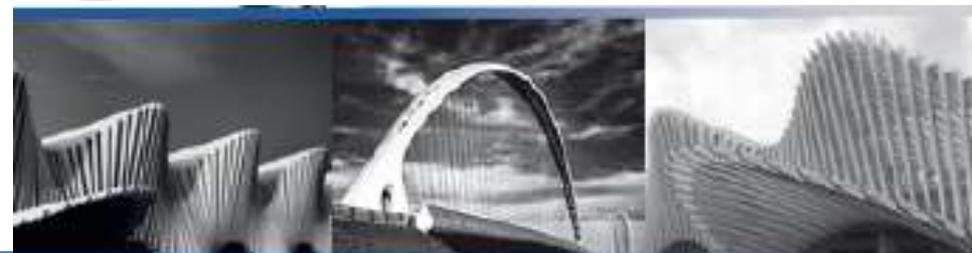
**Coordinatore Gruppo Donna di AMD**

con il patrocinio di



Reggio Emilia  
10 e 11 aprile 2015

Centro Internazionale Loris Malaguzzi





# Annali di Genere in Diabetologia Dal 2010 .....

- Esistono differenze legate al genere **nell' accesso alle cure ?**
- Esistono differenze legate al genere nella Qualità della Cura erogata ?
- Esistono differenze legate al genere nella appropriatezza ed intensità di cura ?
- Esistono differenze legate al genere nel profilo di rischio CV ?

**WHO : Women are not small men**



# ANNALI AMD



- Report annuale sulla qualità dell'assistenza diabetologica in Italia, valutata attraverso indicatori desunti dalle cartelle informatizzate.

2006



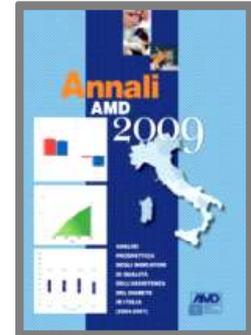
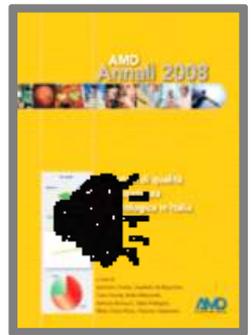
86  
123.863

2007



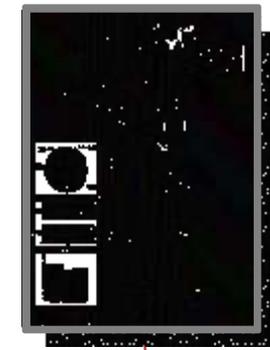
95  
39.147

2008 - 2009



124  
205.244

2010-2011



251  
451.859

\*N. Centri; N. Pazienti

# Annali AMD

- Le differenze di genere sono giocate tra differenze di natura fisiopatologica e differenze di natura assistenziale.
- **Cosa ci dicono gli Annali AMD sulle differenze di genere nel diabete di tipo 1 e di T2 ?**

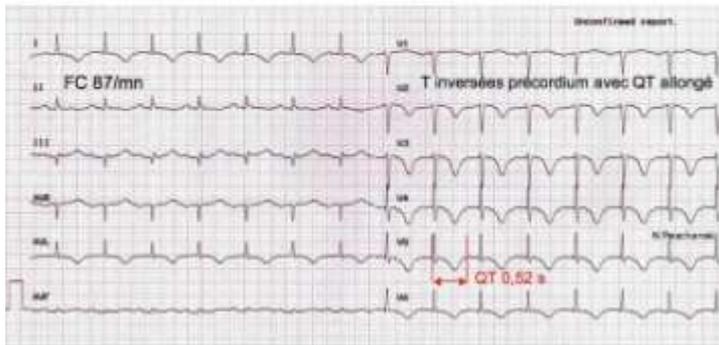




# Il Cuore delle Donne Sindrome di Takotsubo

**La S di Takotsubo : Morire di crepacuore .  
Perché solo nelle donne ?**

**Tako-tsubo**  
Cardiomyopathie de stress



**Le differenze di genere nelle espressioni della Cardiopatia ischemica sono oggetto di studio da molto tempo.**

# Le Monografie di genere

## Differenze di Genere

Nel DT2

Nel DT1



2012

415.320 DT2 seguiti da  
251 servizi in Italia nel  
2009.

28.802 DT1 seguiti da  
320 servizi di diabetologia  
in Italia nel 2011



2014



# DT2

*Diabetes Care* 36:3162–3168, 2013

## **Sex Disparities in the Quality of Diabetes Care: Biological and Cultural Factors May Play a Different Role for Different Outcomes**

MARIA CHIARA ROSSI, MSCPHARMCHEM<sup>1</sup>  
MARIA ROSARIA CRISTOFARO, MD<sup>2</sup>  
SANDRO GENTILE, MD<sup>3</sup>  
GIUSEPPE LUCISANO, MSCSTAT<sup>1</sup>  
VALERIA MANICARDI, MD<sup>4</sup>  
MARIA FRANCA MULAS, MD<sup>5</sup>  
ANGELA NAPOLI, MD<sup>6</sup>

ANTONIO NICOLUCCI, MD<sup>1</sup>  
FABIO PELLEGRINI, MSCSTAT<sup>1</sup>  
CONCETTA SURACI, MD<sup>7</sup>  
CARLO GIORDA, MD<sup>8</sup>  
ON BEHALF OF THE AMD ANNALS STUDY GROUP\*

**OBJECTIVE**—To investigate the quality of type 2 diabetes care according to sex.

Electronic clinical records of  
236 diabetes outpatient clinics

↓  
Extraction of data routinely  
collected during the year 2009

**RESULTS**—Overall, 415,294 patients from 236 diabetes outpatient centers were evaluated, of whom 188,125 (45.3%) were women and 227,169 (54.7%) were men. Women were 14% more likely than men to have HbA<sub>1c</sub> >9.0% in spite of insulin treatment (odds ratio 1.14 [95% CI 1.10–1.17]), 42% more likely to have LDL cholesterol (LDL-C) ≥130 mg/dL (1.42 [1.38–1.46]) in spite of lipid-lowering treatment, and 50% more likely to have BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> (1.50 [1.50–1.54]). Women were less likely to be monitored for foot and eye complications. In 99% of centers, the percentage of men reaching the LDL-C target was higher than in women, the proportion of patients reaching the HbA<sub>1c</sub> target was in favor of men in 80% of the centers, and no differences emerged for blood pressure.



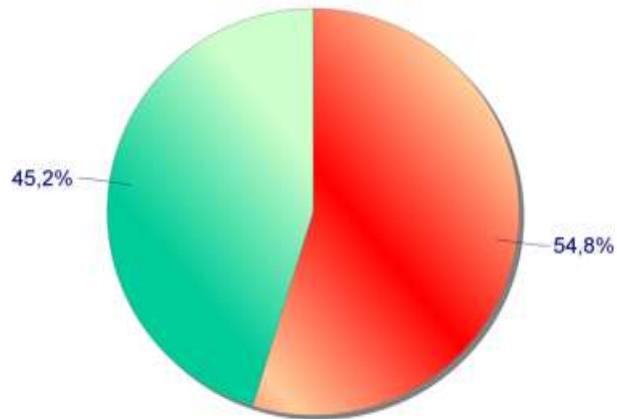
# Distribuzione per genere : il DM prevale nei Maschi



Sono stati ottenuti i dati da **251** servizi su **451.859 D.**

- **180000** Donne vs **230000** maschi

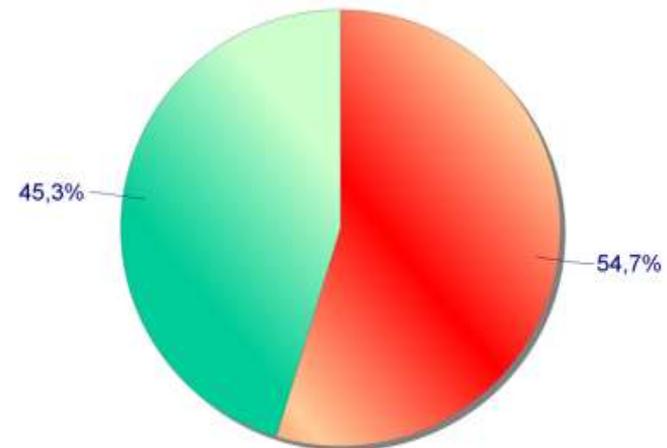
**DM1 : 24.428**



Maschi Femmine

■ ■

**DM2 : 415.320**

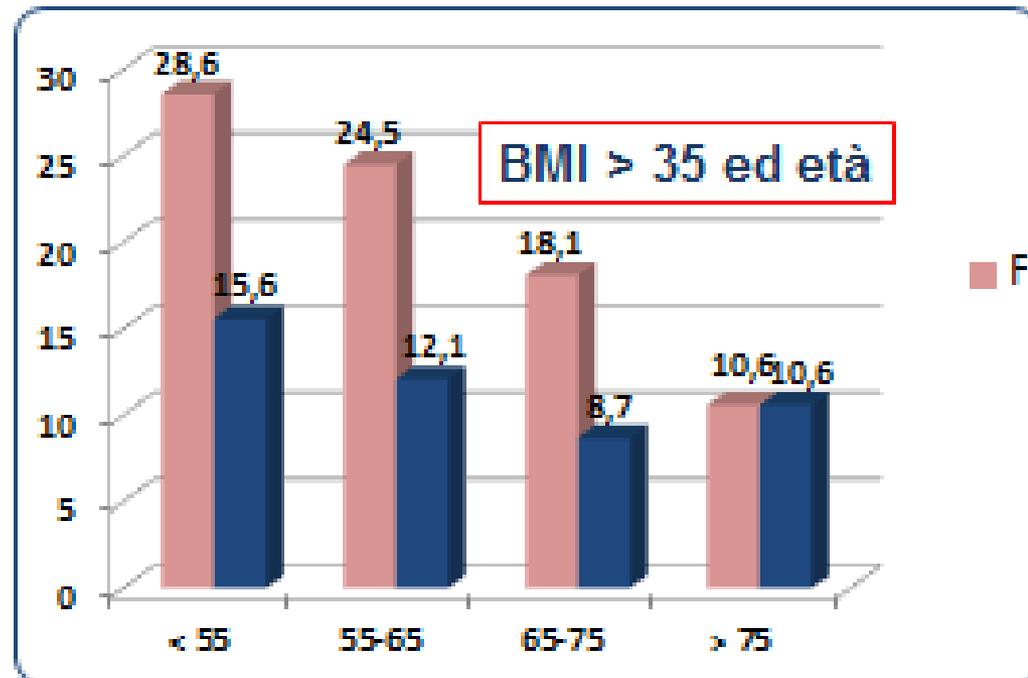
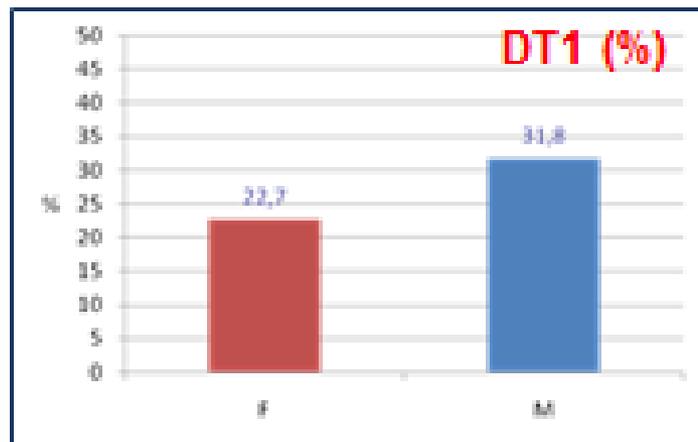
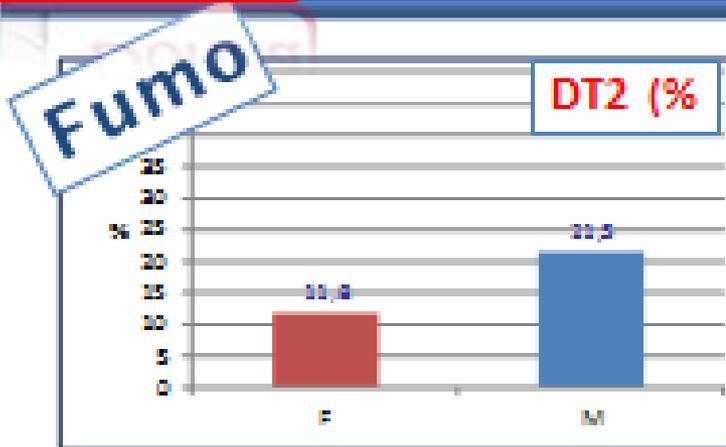


Maschi Femmine

■ ■

In entrambi i tipi di diabete si evidenzia una lieve prevalenza del sesso maschile.

# FUMO e BMI nel Diabete



# Differenze nel DT2

- HbA1c**

|                     | Indicatore          | M    | F    | M vs. F<br>(differenza) |
|---------------------|---------------------|------|------|-------------------------|
| PROCESSO            | HbA1c               | 92.6 | 92.2 | +0.4                    |
|                     | Pressione arteriosa | 79.1 | 78.4 | +0.7                    |
|                     | Profilo lipidico    | 74.1 | 72.4 | +1.7                    |
| OUTCOME FAVOREVOLI  | HbA1c ≤ 7% →        | 45.5 | 41.6 | +3.9                    |
|                     | PA ≤ 130/80 mmHg    | 15.4 | 14.9 | +0.5                    |
|                     | LDL-C < 100 mg/dl   | 44.6 | 38.4 | +6.2                    |
| OUTCOME SFAVOREVOLI | HbA1c > 8% →        | 26.9 | 29.1 | -2.2                    |
|                     | PA ≥ 140/90 mmHg    | 56.1 | 58.1 | -2                      |
|                     | LDL-C ≥ 130 mg/dl   | 23.6 | 28.9 | -5.3                    |
| FARMACI             | Insulina ± OHA →    | 29.3 | 33.8 | -4.5                    |
|                     | ≥ 2 antiipertensivi | 36.1 | 33.0 | +3.1                    |
|                     | Ipolepizzanti       | 41.2 | 41.3 | -0.1                    |
| CURA COMPLESSIVA    | SCORE Q < 15        | 7.2  | 8.5  | -1.3                    |
|                     | Q SCORE > 25        | 38.0 | 34.2 | 3.8                     |



# Differenze di Genere nel DT2 : HbA1c

**Donne con DT2 :  
BMI e  
Durata di  
Malattia sono  
più elevati ,  
Ma Dopo  
aggiustamento :**

|                           | M         | F         |
|---------------------------|-----------|-----------|
| Età (anni)                | 65.7±11.1 | 68.4±11.4 |
| BMI (Kg/m <sup>2</sup> )  | 29.1±4.6  | 30.2±5.9  |
| Fumo (%)                  | 21.5%     | 11.8%     |
| Durata del diabete (anni) | 10.0±9.   | 11.1±9.7  |

**Indicatori di esito intermedio:**

**HbA1c ≤7.0%**



| F    | M    | delta |
|------|------|-------|
| 41.0 | 44.8 | - 3.8 |
| 29.9 | 27.2 | + 2.7 |

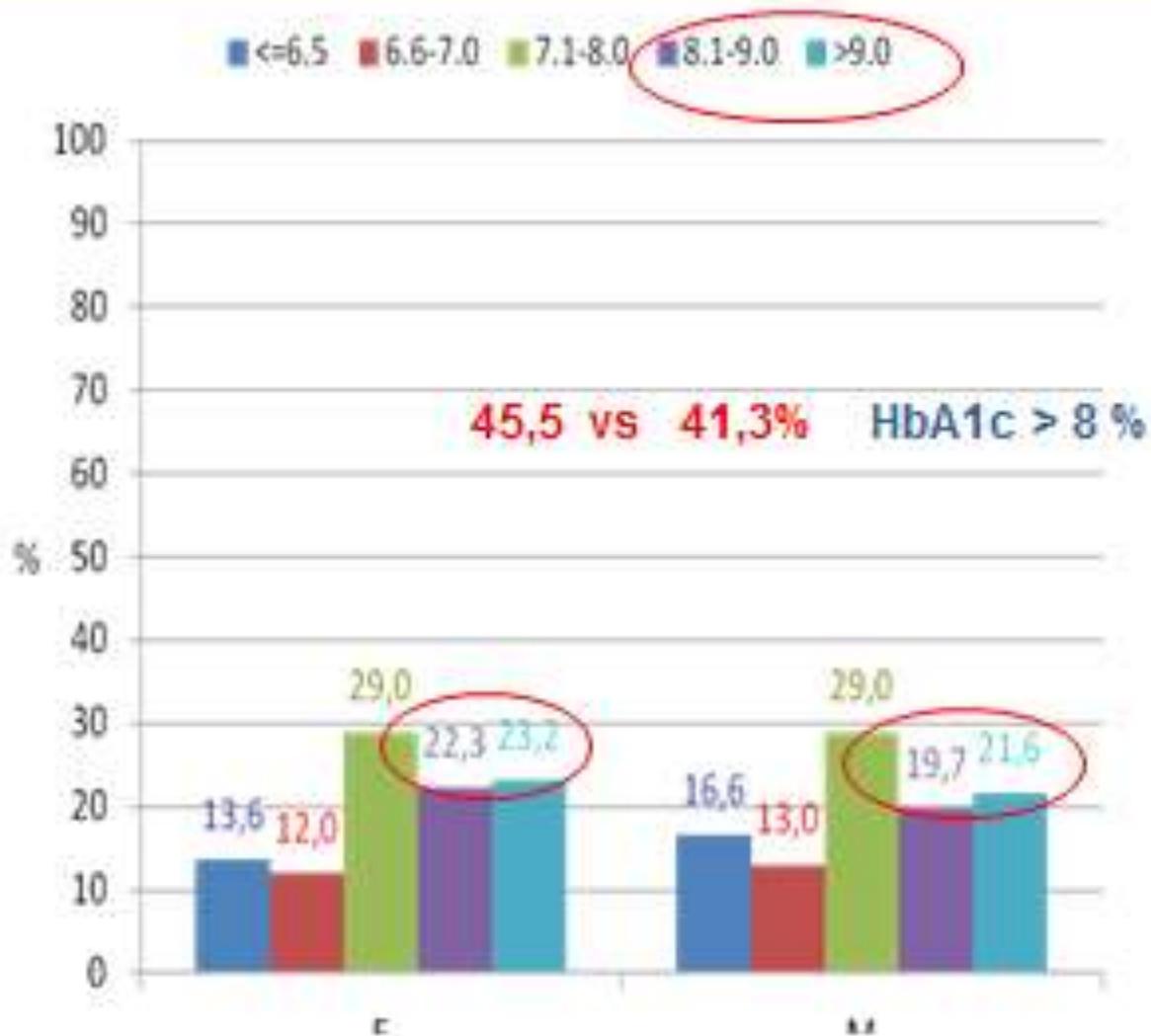
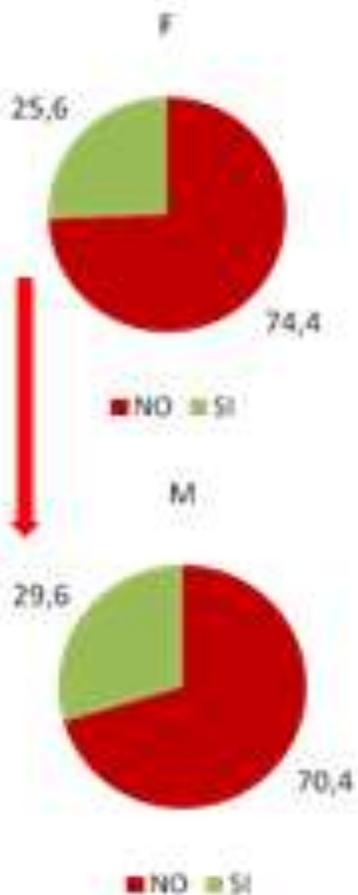
**HbA1c >8.0%**





# DT2 : Compenso metabolico

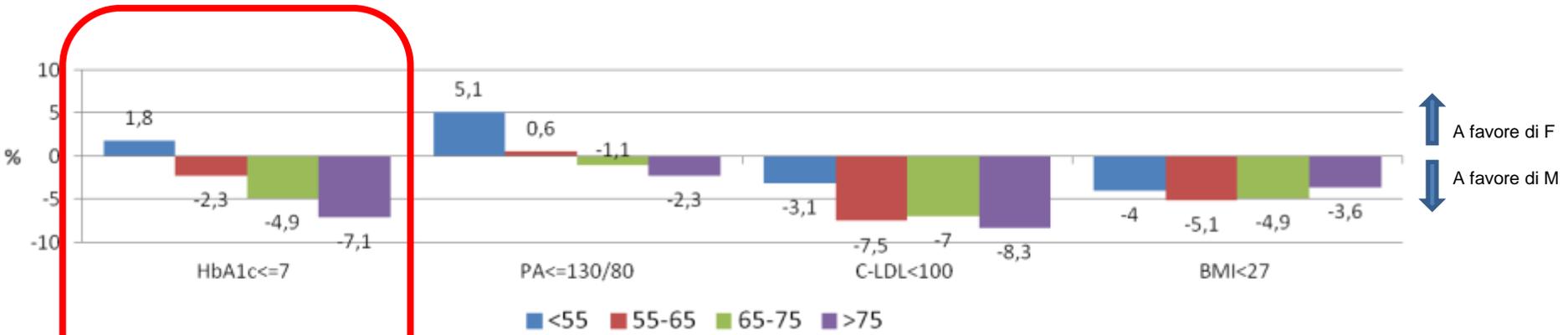
HbA1c < 7%



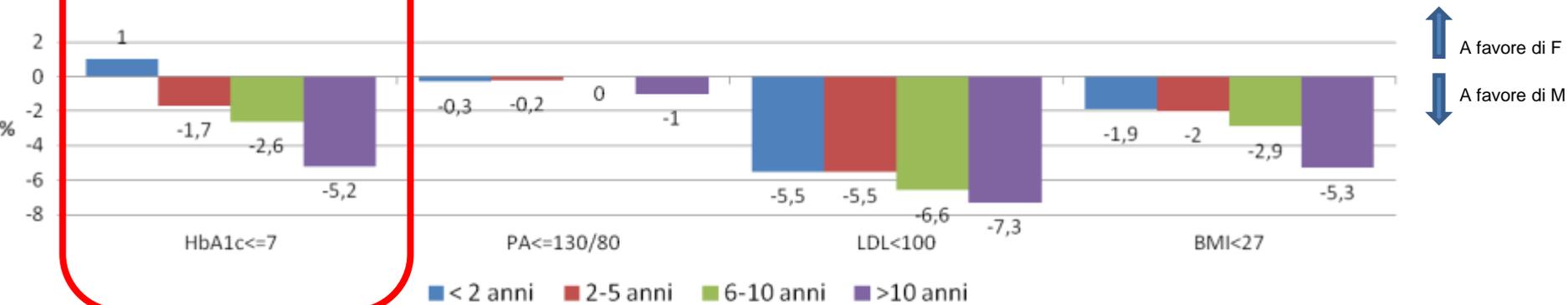


# Qualità di cura per età e durata del diabete T2 : indicatori di esito favorevole

**Differenza assoluta tra i sessi (F-M) negli indicatori di outcome favorevole per classi di età**



**Differenza assoluta tra i sessi (F-M) negli indicatori di outcome favorevole per classi di durata del diabete**





# EBM: Sottotrattamento delle donne con diabete vs uomini

- Tonstad S. – Undertreatment and overtreatment with statins:the Oslo H Study 2000-2001. *J. Intern Med* 2004;255:494.
- Cull CA - Changing aspirin use in patients with type 2 diabetes in the UKPDS. *Diab Med* 2004;21:1368
- Wexler DJ- Sex disparities in treatment of cardiovascular Risk factors in p. with T2D. *Diabetes Care* 2005;28:7
- Persell SD - Health care utilization among adults with diabetes. *Arch Intern Med* 2004;164:2492
- Mesan ML- Sex differences in hypertension-related renal and cardiovascular diseases in Italy: the I-DEMAND study. *J.Hypertens.* 2012 Nov 7

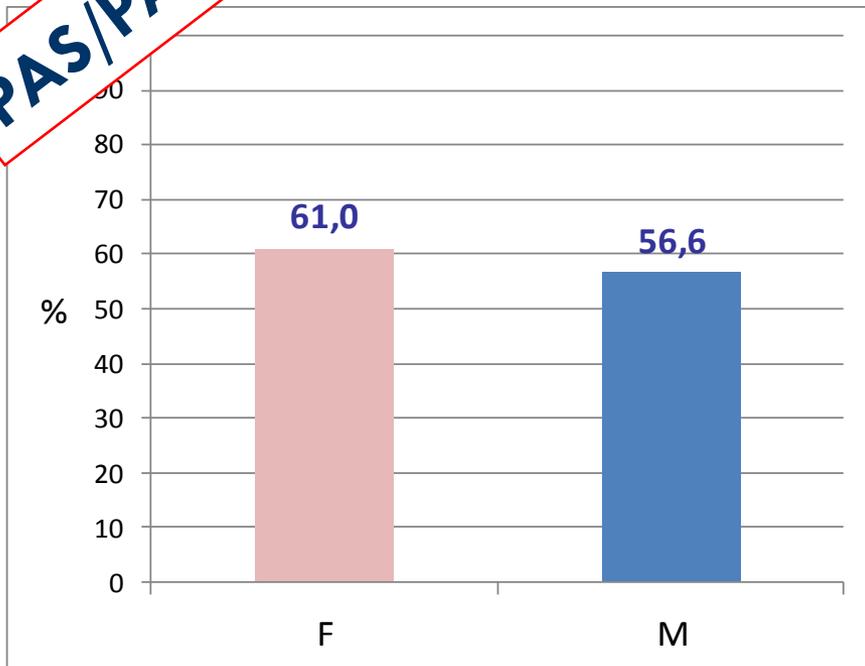
**WHO : Women are not little men**





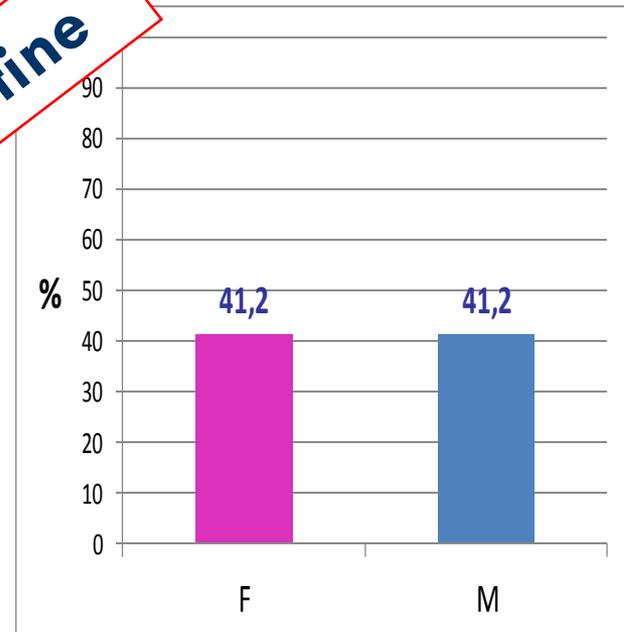
# DT2 - Intensità di Trattamento

**PAS/PAD**



## Farmaci Ipolipemizzanti

**Statine**

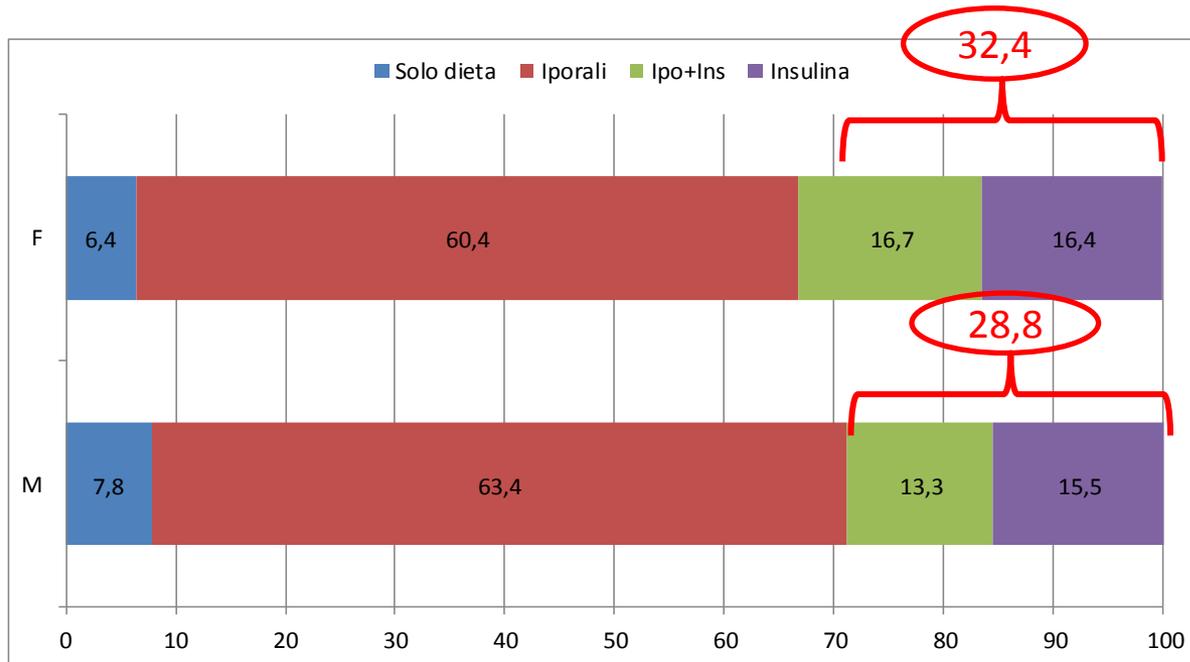


**Le donne sono più frequentemente trattate con farmaci antiipertensivi e con più di 2 farmaci.**

**Stessa % di M e F trattati con ipolipemizzanti (statine)**



# DT2 – Trattamento del diabete . Appropriatezza e Intensità



No insulina con HbA1c > 9.0%

|                              | F    | M    |
|------------------------------|------|------|
| No insulina con HbA1c > 9.0% | 37.8 | 43.5 |

**Le donne sono trattate più intensamente :  
con Insulina e Insulina + Ipo-Orali**

# Annali AMD – DT1

Data Base Annali 2012

28802 soggetti con DM<sub>1</sub>

Descrizione dei profili  
assistenziali e dei bisogni  
inevasi in base al genere





# Caratteristiche DT1

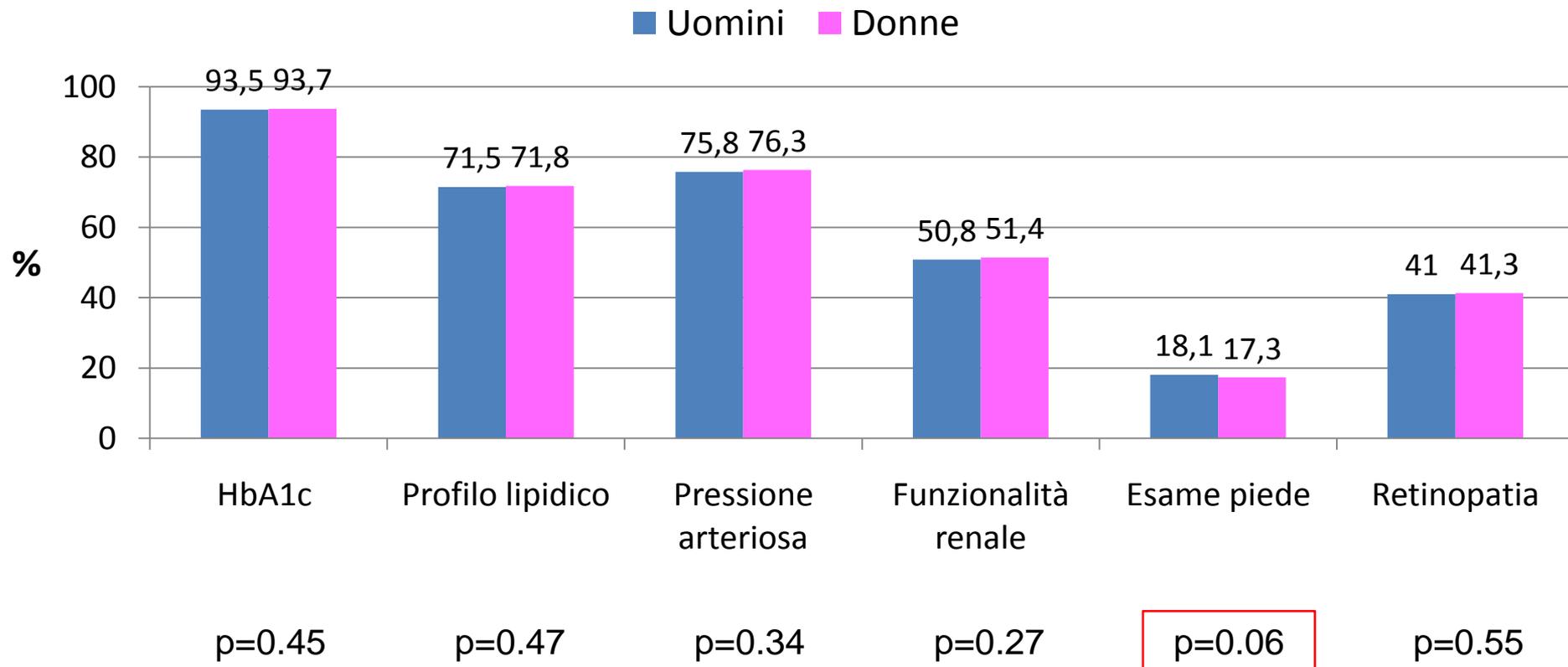
| Caratteristiche                       | M           | F           | p-value |
|---------------------------------------|-------------|-------------|---------|
| N                                     | 15,708      | 13,094      |         |
| Età media (anni) →                    | 44.5±16.0   | 45.0±17.0   | 0.17    |
| Fumatori (%)                          | 31.8        | 22.7        | <0.0001 |
| Durata DM1 (anni) →                   | 18.3±13.0   | 18.8±13.0   | 0.0004  |
| BMI (Kg/m <sup>2</sup> )              | 25.0±3.7    | 24.2±4.3    | <0.0001 |
| <b>Trattamento per il diabete (%)</b> |             |             |         |
| <b>Microinfusore</b>                  | <b>13.9</b> | <b>19.6</b> | <0.0001 |
| <b>Terapia multiiniettiva</b>         | <b>86.1</b> | <b>80.4</b> |         |
| Ipolipemizzanti (%)                   | 25.4        | 23.5        | 0.0002  |
| Antiipertensivi(%)                    | 28.7        | 26.1        | <0.0001 |
| Retinopatia                           | 28.4        | 26.7        | 0.0008  |

- **M e F con DT1** hanno la medesima età e durata di malattia



# Indicatori di processo nel DT1

% soggetti sottoposti nel 2011 ad almeno una valutazione di:





# DT1 – Raggiungimento dei target

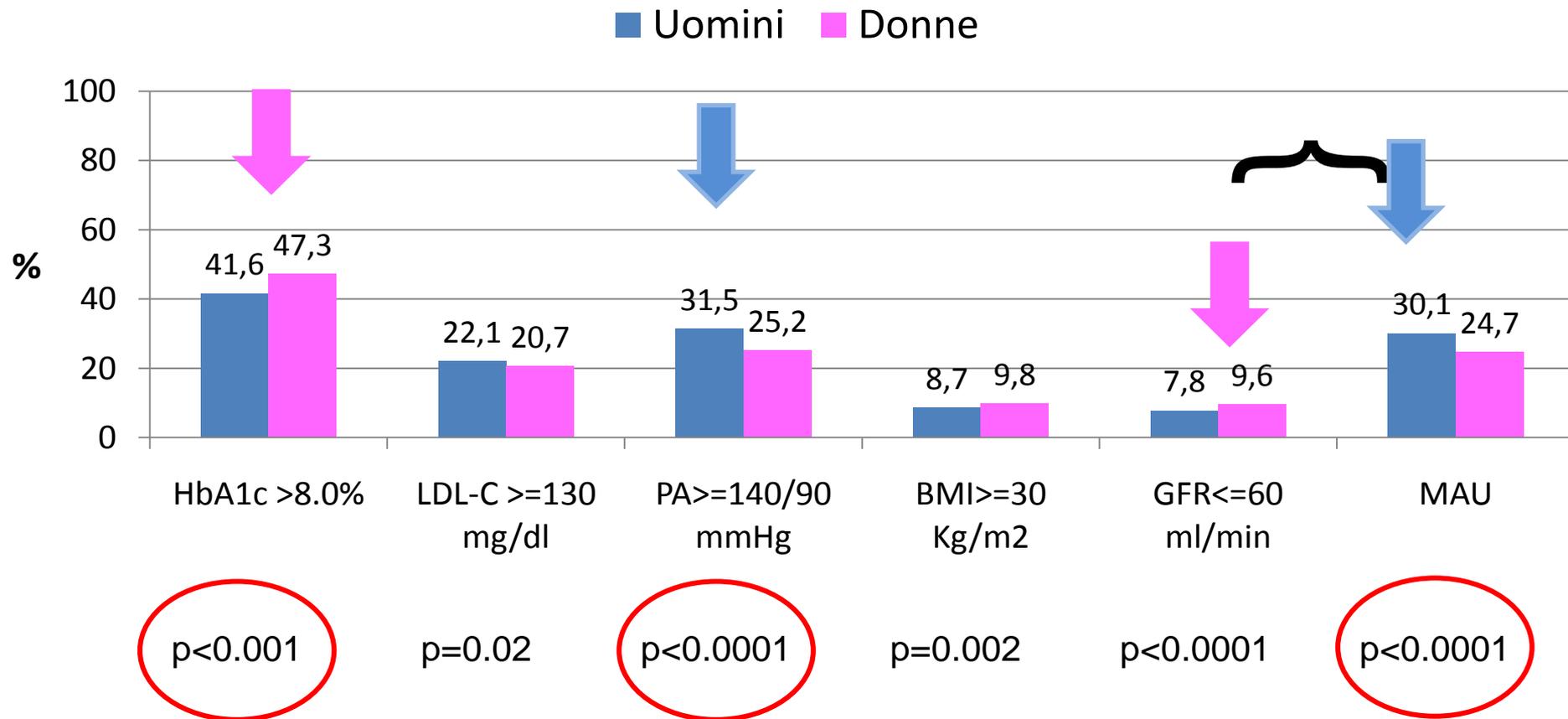
| Indicators of intermediate outcome      |  | F (%) | M (%) | p       |
|---|--|-------|-------|---------|
| HbA1c $\leq$ 7.0% ( $\leq$ 53 mmol/mol) |   | 20.4  | 25.6  | <0.0001 |
| LDL-C <100 mg/dl                        |  = | 41.5  | 41.4  | 0.91    |
| BP $\leq$ 130/80 mmHg                   |   | 69.5  | 61.5  | <0.0001 |
| Presence of micro/ macroalbum.          |  | 24.7  | 30.2  | <0.0001 |

Le donne con DT1 raggiungono di meno il target di HbA1c vs i maschi, mentre ottengono risultati identici per l'LDL-Col, e migliori per quanto concerne il target di Pressione Arteriosa.



# Indicatori di outcome

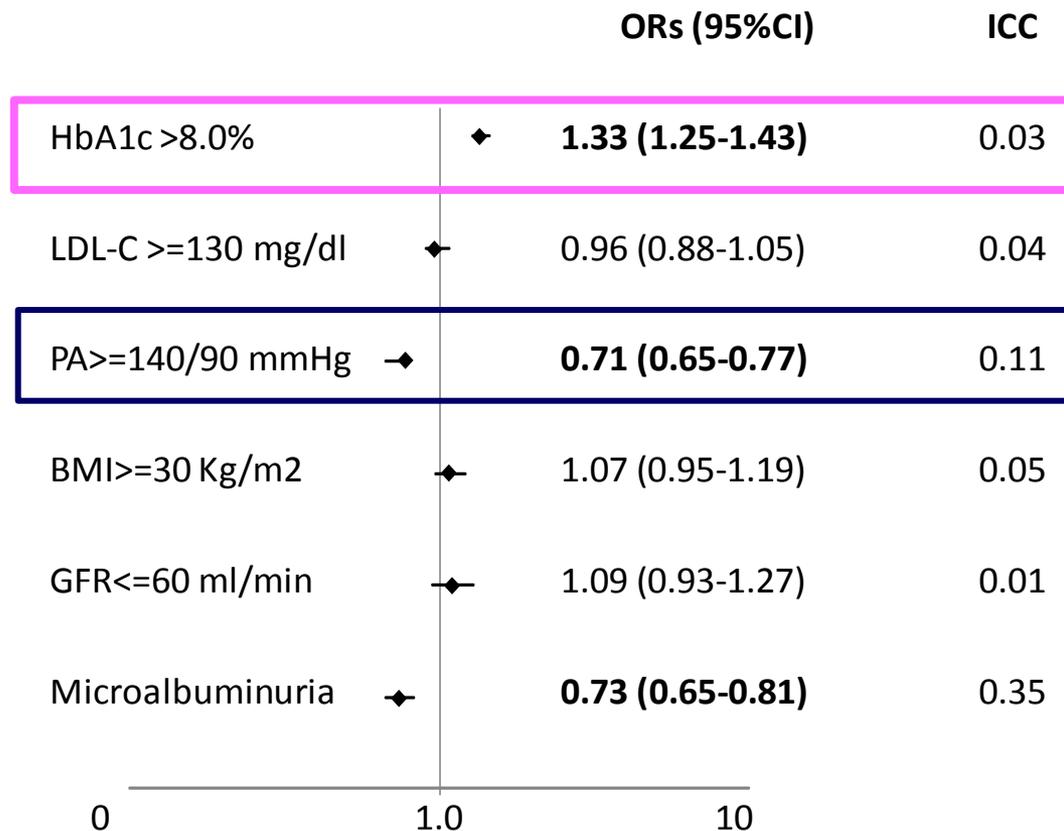
% soggetti che NON raggiungono i target terapeutici





# Indicatori di outcome

Probabilità delle donne vs. gli uomini di non raggiungere i target a parità di età, durata DM1, BMI, fumo e effetto di clustering.



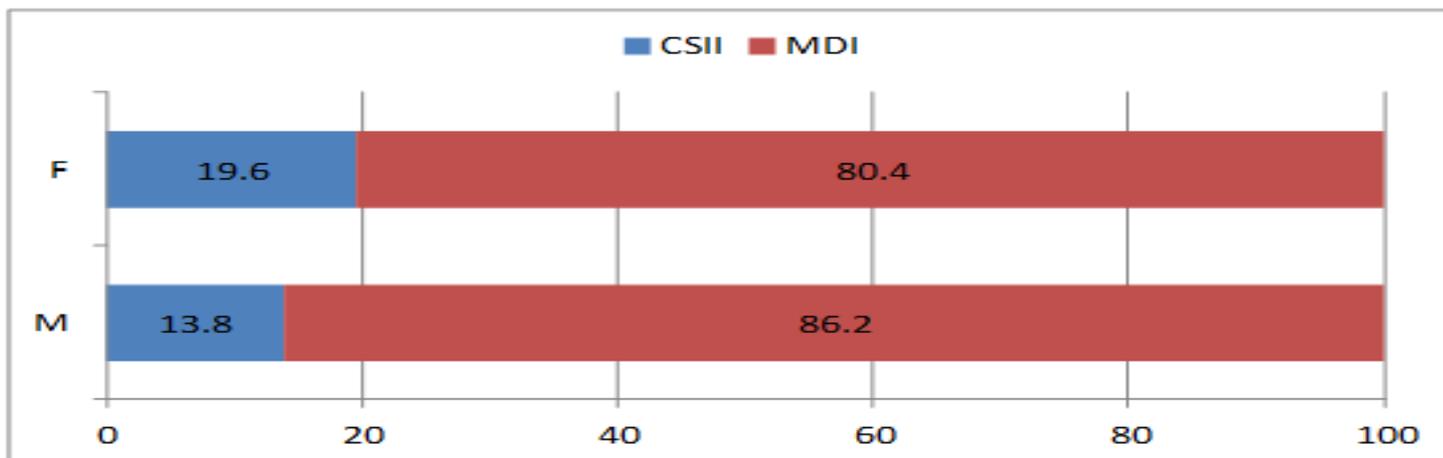


# Differenze di trattamento nel DT1 ?

## TRATTAMENTO INSULINICO:

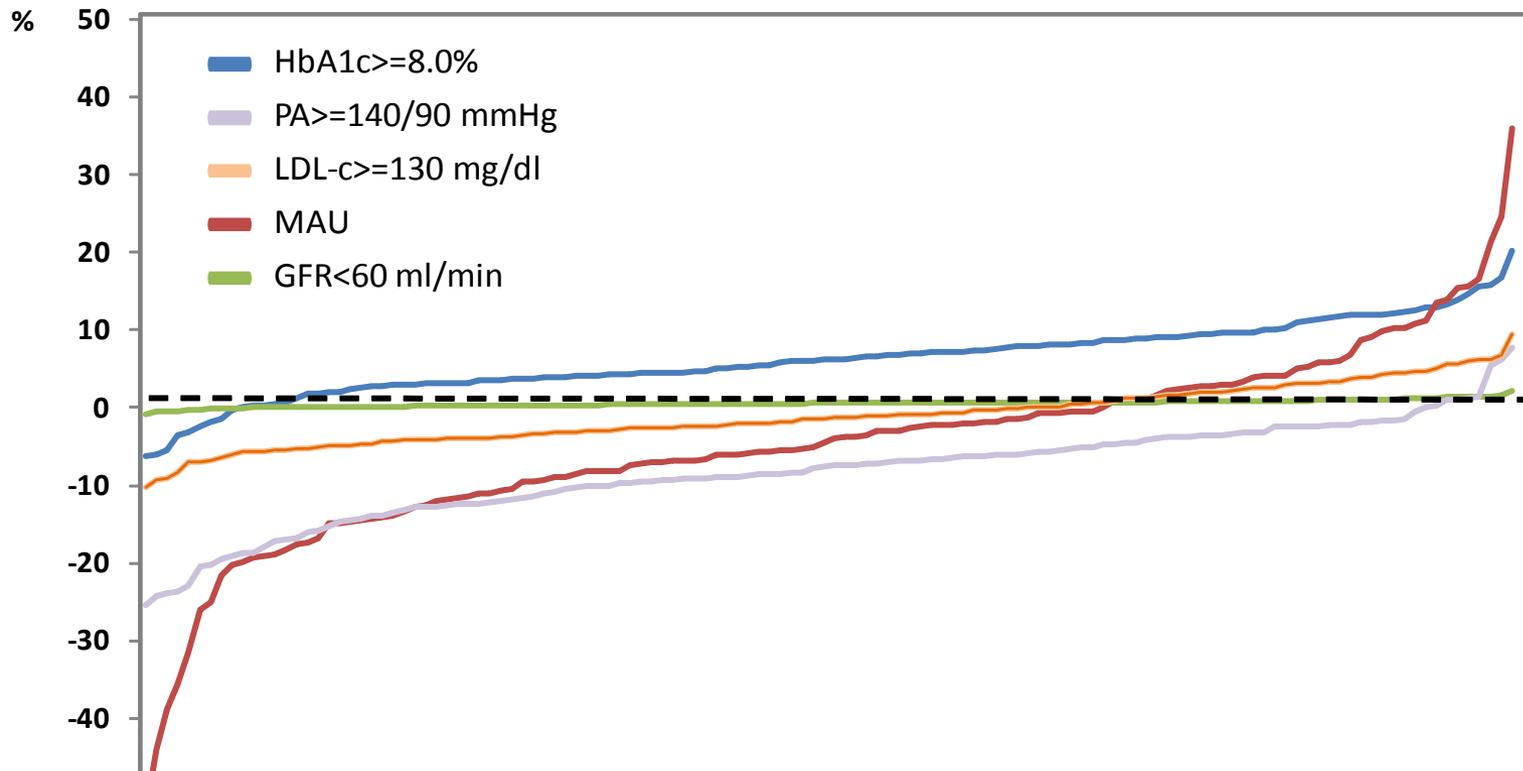
### Multiiniettiva (MDI) vs Microinfusore (CSII)

- **Le F sono più spesso trattate con CSII dei M (19,6 vs 13,2%), ma raggiungono il target di HbA1c sempre in % inferiore rispetto ai M., sia con MDI che con CSII.**



# Variabilità tra i centri

Differenza tra % donne e % uomini non a target per centro



La variabilità o meno tra i centri ci informa sulle influenze della qualità della assistenza erogata rispetto alle differenze su base biologica



# Nel DT1 .....

- **Uomini e donne hanno pari opportunità di essere monitorati per i parametri chiave della cura del diabete**, ed in questo l'”effetto centro” pesa molto (27-55% per i diversi indicatori).
- **Le donne hanno minori probabilità vs gli uomini di raggiungere il target metabolico (HbA1c)**, mentre i maschi hanno minore probabilità vs le donne di ottenere i target della PA. Il dato è concorde in quasi tutti i centri (l'”effetto centro” pesa per il 3-11%) e questo depone per differenze biologiche
- **I Maschi hanno una maggiore probabilità di avere la Microalbuminuria positiva**, ma per questo parametro l'effetto centro pesa ben per il 35%. Questo depone, oltre che per differenze biologiche, anche per differenze assistenziali



# SCORE Q :

Misura riassuntiva di qualità di cura\*.  
 Correla con il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori.

| Indicatori di qualità della cura                                   | Punteggio     |
|--|---------------|
| Valutazione dell'HbA1c < 1 volta/anno                              | 5             |
| HbA1c > 8.0%   | 0             |
| HbA1c < 8.0%   | 10            |
| Valutazione della PA < 1 volta/anno                                | 5             |
| PA > 140/90 mmHg a prescindere dal trattamento                     | 0             |
| PA < 140/90 mmHg   | 10            |
| Valutazione del PL < 1 volta/anno                                  | 5             |
| LDL-C > 130 mg/dl a prescindere dal trattamento                    | 0             |
| LDL-C < 130 mg/dl  | 10            |
| Valutazione della MA < 1 volta/anno                                | 5             |
| Trattamento con ACE-I e/o ARBs in presenza di MA                   | 0             |
| Trattamento con ACE-I e/o ARBs in presenza di MA oppure MA assente | 10            |
| <b>Score range</b>   | <b>0 – 40</b> |

*PA = pressione arteriosa; PL = profilo lipidico; MA = microalbuminuria*

\*Studio QUED: Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008;18:57-65  
 \*Studio QUASAR: 70th Scientific Session - American Diabetes Association - Orlando, FL 25-29 June 2010

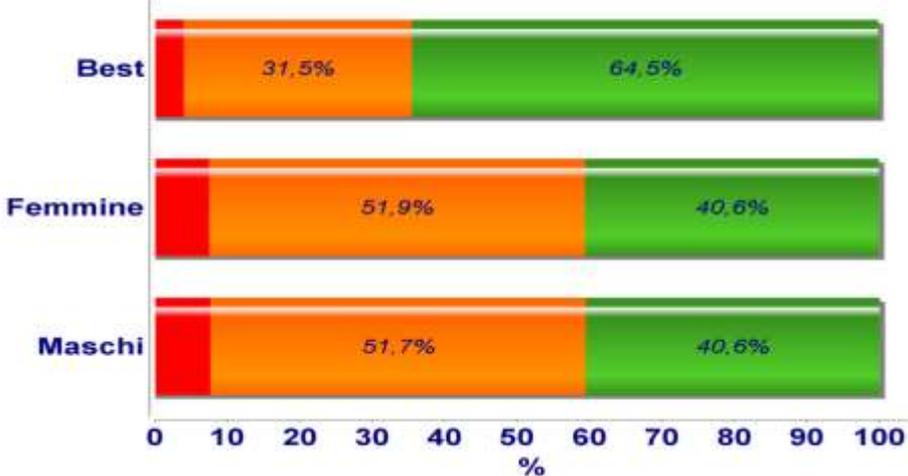


# Score Q :

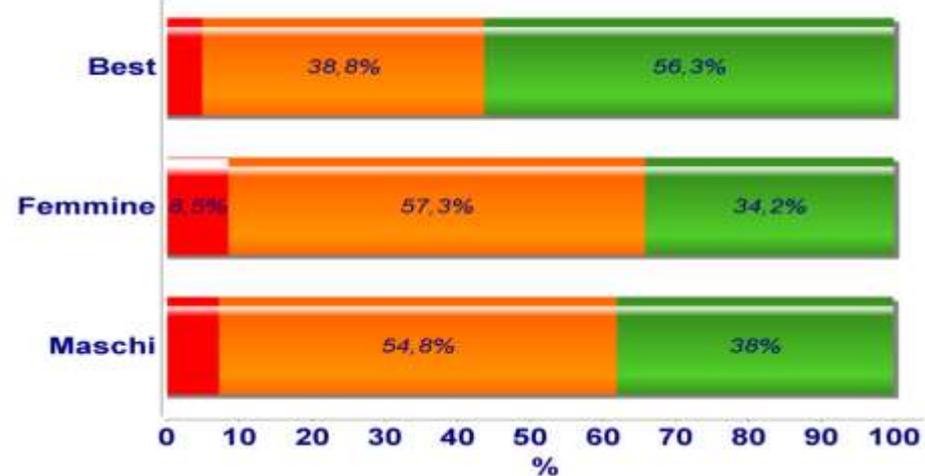
Misura riassuntiva di qualità di cura.  
Correla con il rischio  
di eventi Cardio-Vascolari



## DM1



## DM2

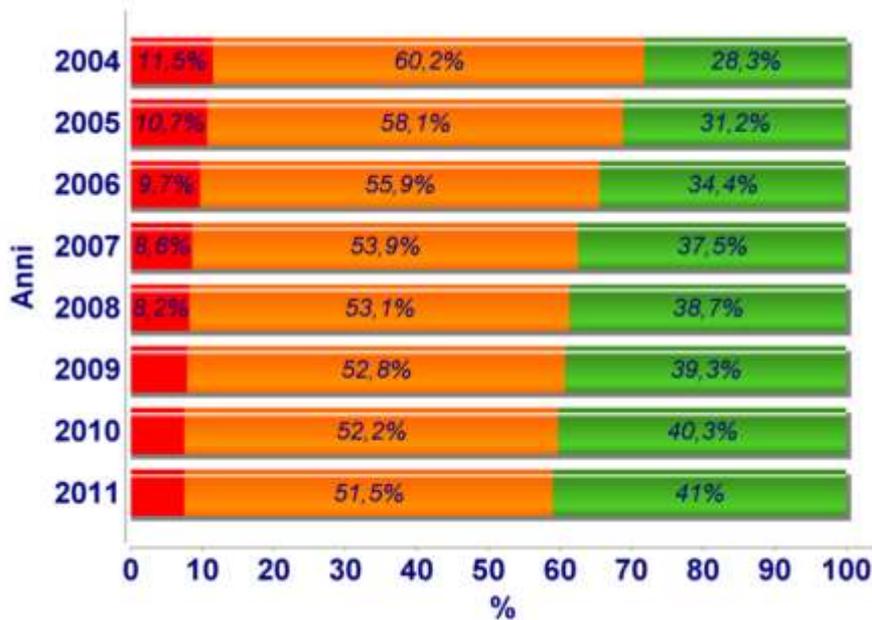


L'analisi per genere mostra come, **nel DM1**, non ci sia alcuna differenza tra i sessi riguardo le classi di score di qualità. **Nel DM2**, la quota di soggetti con punteggi <15 e fra 15 e 25 è invece superiore nelle donne.

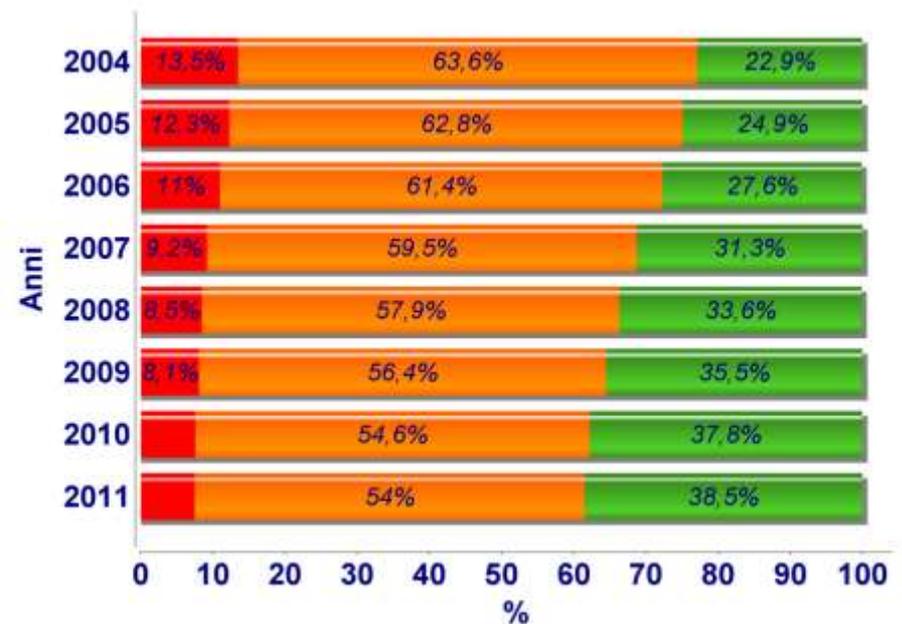


# SCORE Q negli anni : qualità di cura complessiva

**DT1**



**DT2**



❖ I punteggi medi dello Score Q sono aumentati negli anni, ad indicare un miglioramento della qualità di cura complessiva erogata dalle strutture partecipanti.

❖ In dettaglio, è aumentata in modo sostanziale la percentuale di soggetti con score >25 (dal 28.3% al 41%), mentre è scesa al di sotto dell'8% la percentuale di soggetti con score <15..



# Rischio di morte nel DT1 : Metanalisi

## Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis



*Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;  
3: 198-206

Rachel R Huxley, Sanne A E Peters, Gita D Mishra, Mark Woodward

### Summary

**Background** Studies have suggested sex differences in the mortality rate associated with type 1 diabetes. We did a meta-analysis to provide reliable estimates of any sex differences in the effect of type 1 diabetes on risk of all-cause mortality and cause-specific outcomes.

**Methods** We systematically searched PubMed for studies published between Jan 1, 1966, and Nov 26, 2014. Selected studies reported sex-specific estimates of the standardised mortality ratio (SMR) or hazard ratios associated with type 1 diabetes, either for all-cause mortality or cause-specific outcomes. We used random effects meta-analyses with inverse variance weighting to obtain sex-specific SMRs and their pooled ratio (women to men) for all-cause mortality, for mortality from cardiovascular disease, renal disease, cancer, the combined outcome of accident and suicide, and

*Lancet Diabetes Endocrinol* 2015

Published Online  
February 6, 2014  
[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70248-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70248-7)

See Online/Comment  
[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70272-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70272-4)

School of Public Health,  
University of Queensland,

**Mortalità per tutte le cause nelle Donne :+ 40%**

men ratio of the SMR for all-cause mortality was 1.37 (95% CI 1.21-1.56), for incident stroke 1.37 (1.03-1.81), for fatal renal disease 1.44 (1.02-2.05), and for fatal cardiovascular diseases 1.86 (1.62-2.15). For incident coronary heart disease the sex difference was more extreme; the pooled women-to-men ratio of the SMR was 2.54 (95% CI 1.80-3.60). No evidence suggested a sex difference for mortality associated with type 1 diabetes from cancer, or accident and suicide.

**Interpretation** Women with type 1 diabetes have a roughly 40% greater excess risk of all-cause mortality, and twice the excess risk of fatal and nonfatal vascular events, compared with men with type 1 diabetes.

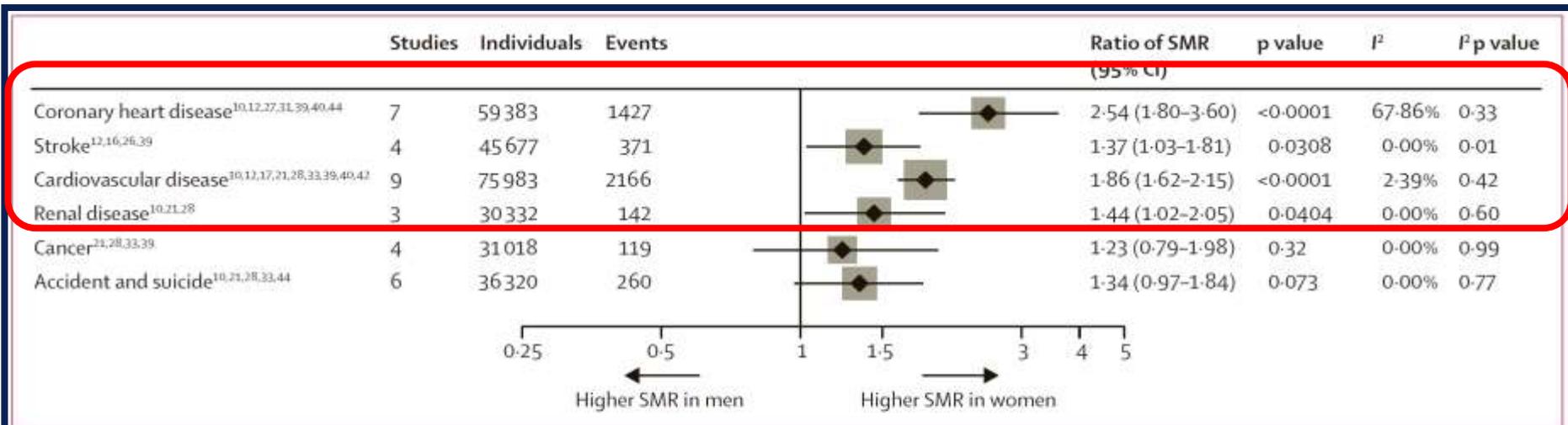
Health, University of Sydney,  
Sydney, Australia  
(Prof R R Huxley,  
Prof M Woodward PhD); Julius  
Center for Health Sciences and  
Primary Care, University  
Medical Center Utrecht,  
Utrecht, Netherlands  
(S A E Peters PhD); The George



# Rischio di Morte nel DT1: differenze di genere

**Metanalisi** di 26 studi che hanno incluso **214.114** individui e **15.273** eventi .

**End point** – Mortalità da tutte le cause



**Figure 4: Pooled women-to-men ratios of SMRs for incident coronary heart disease and stroke, and for mortality from cardiovascular disease, renal disease, cancer, and accident and suicide**

Two studies<sup>12,17</sup> reported the sex-specific age-adjusted hazard ratio (and variance) for coronary heart disease, stroke, and cardiovascular disease events in patients with type 1 diabetes compared with individuals who were free from previous cardiovascular disease; therefore the ratios of the hazard ratios (women:men) were obtained and included in the summary estimate. SMR=standardised mortality ratio.



# Interpretazione

Lancet Diabetes Endocrinol 2015;  
3: 198-206

- Previous studies in **DM1** have shown notable **sex differences in the control of blood glucose and HbA1c levels**; young girls and women are more likely to be in persistent **poor glycaemic control** than are young boys and men, **despite higher use of insulin pumps**.
- This **sex disparity in glycaemic control** has been attributed to
  - a **greater impairment of insulin sensitivity during puberty** in young women with DM1,
  - an increased propensity towards **eating disorders**
  - **underdosing with insulin in women affected by DM1 vs men**.
  - a manifestation of the well-reported disturbances **in the hypothalamus–pituitary–ovarian axis** that are associated with diabetes, including delayed age of menarche, menstrual irregularities, and precocious menopause.



# Conclusioni - 1

- **Le Donne con DT2** sono più anziane e più obese, ma anche quando si rivalutano i dati aggiustati per qs variabili , **le donne hanno un peggior compenso metabolico** , nonostante il **sovra- trattamento con insulina o con terapia combinata** .
- Anche le **Donne con DT1** mostrano maggiori difficoltà ad ottenere un buon compenso metabolico, indipendentemente dal trattamento (CSII o MDI) e nonostante siano più trattate con CSII.
- La uniformità dei dati tra i centri depone per la **esistenza di differenze biologiche/ormonali** che condizionano questi risultati a sfavore delle donne, così come i risultati sul controllo pressorio a sfavore degli uomini .



# Problemi aperti

- **Se il peggiore profilo di rischio CV** nelle donne con **DT2** può spiegare la maggiore mortalità CV nelle donne vs gli uomini con DT2
- Il **peggior compenso metabolico nel DT1** può spiegare la maggiore mortalità CV e per tutte le cause nelle donne con DT1 ? (metanalisi)
- C'è un problema di ridotta sensibilità all'insulina ? di diversa risposta ?
- **Occorrono strategie educative e approcci terapeutici personalizzati e differenziati per colmare questi gap.**

# Grazie dell'attenzione



Stanislao Farri, *La Stazione Reggio Emilia AV Mediopadana di Santiago Calatrava*, 2013