

Diabete mellito di tipo 2 e medicina di genere

Isanna Murro, Carmen Di Noia, Alice Penza, Giovanni De Pergola

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana,
Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2004a>

INTRODUZIONE

Il diabete mellito di tipo 2 (DM2) è una delle patologie croniche di maggior impatto e, sebbene i casi diagnosticati nel mondo siano ad oggi circa 463 milioni, il trend di crescita esponenziale permette d'ipotizzare un ulteriore incremento di 237 milioni di persone per il 2045 (1) (IDF, 2019). Recentemente sono emerse evidenze scientifiche che supportano la esistenza di differenze di genere nella fisiopatologia e nelle complicanze del DM2, stimolando un crescente interesse verso lo sviluppo di nuovi approcci di prevenzione e terapia basati anche sulle risposte biologiche associate al sesso.

Sesso e prevalenza di alterata glicemia a digiuno, alterata tolleranza glucidica e DM2

Alcuni studi di popolazione (AusDiabStudy, Inter99 Study, GENNID Study Group, ecc.) hanno dimostrato che gli uomini hanno una maggiore prevalenza di alterata glicemia a digiuno (IFG) e DM2 (2-5), mentre le donne mostrano una maggiore prevalenza di alterata tolleranza glucidica (IGT) dopo carico orale con glucosio (75 grammi) (2-5); tale ultimo fenomeno è stato attribuito alla minore quantità di massa muscolare nelle donne ed è ampiamente noto che il muscolo è una delle principali sedi di utilizzazione del glucosio (2). Peraltro, i livelli circolanti di emoglobina glicata (HbA1c) non sono risultati differenti nei diversi studi epidemiologici (2-5). Complessiva-

mente, non risultano chiare differenze del metabolismo glucidico legate al sesso *per se*, ma nella donna possono essere determinanti lo stato estrogenico, la presenza della menopausa e l'età. Infatti, le donne presentano un'accelerazione del rischio di sviluppare il diabete dopo la menopausa, indipendentemente dall'area geografica e da altri fattori che comunemente favoriscono lo sviluppo del diabete nella popolazione generale (6) (Fig. 1). Uno studio condotto in oltre 16.000 donne cinesi ha dimostrato che quelle che presentano la menopausa prima dei 45 anni presentano un maggiore rischio di sviluppare il diabete

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (www.fad.siditalia.it).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

rispetto a quelle che manifestano la menopausa a partire dai 50 anni (7). In linea con questi dati, l'EPIC-InterAct, uno studio che ha avuto un follow-up di oltre 10 anni, ha documentato che le donne che presentano la menopausa prima dei 40 anni hanno un maggiore rischio di DM2 rispetto a quelle che manifestano la menopausa a 50 anni (8). Diversi studi longitudinali hanno evidenziato che le donne sottoposte ad ovariectomia hanno un maggior rischio di sviluppare il diabete rispetto a quelle con menopausa spontanea (9-10). Inoltre, la terapia con estrogeni naturali riduce la glicemia a digiuno nelle donne in menopausa, indicando un effetto protettivo di tali ormoni sul rischio di diabete (3). Per quanto attiene ai meccanismi indotti dalla menopausa, la carenza estrogenica può indurre un deficit della secrezione insulinica e/o ridurre la sensibilità insulinica periferica e persino la *glucose effectiveness*, ossia la capacità del glucosio stesso di fare ingresso nelle cellule, indipendentemente dall'azione insulinica (11). Deve essere comunque evidenziato che l'estradiolo esercita un effetto favorevole sulla omeostasi glucidica all'interno di un *range* di valori circolanti dell'ormone e, pertanto, può svilupparsi una condizione d'insulino-resistenza quando sussiste iperestrogenismo (12) o sono utilizzati estrogeni di sintesi (13). Infine, se la prevalenza del diabete è complessivamente maggiore negli uomini, dopo una certa età vi sono più donne che uomini affetti da diabete (14) perché, oltre all'effetto della menopausa, aumenta progressivamente il numero di donne in vita (14-15).

Influenza del sesso sulla obesità quale fattore di rischio del DM2

L'obesità, patologia caratterizzata da un eccesso di grasso corporeo, è notoriamente un fattore di rischio per il DM2, ed è interessante osservare che lo studio americano NHANES (osservazioni 1999-2004) ha dimostrato che circa il 50% delle donne ed il 30% degli uomini adulti ha un eccesso di grasso corporeo (16). Il rischio di DM2 aumenta se il grasso si accumula prevalentemente in sede viscerale ed i valori *cut-off* di circonferenza addominale al di sopra dei quali aumenta il rischio di DM2 differiscono tra uomo (94 cm) e donna (80 cm) (1). Se si fa riferimento specificatamente alla obesità addominale, negli USA, questa è maggiore nelle donne rispetto agli uomini (58.0% vs 41,1%) (17) e tale differenza è stata confermata nella maggior parte delle altre nazioni ed in tutte le fasce di età (6). Ancora,

lo *Jackson Heart Study* ha dimostrato che la espansione di grasso viscerale è associato ad un aumento della glicemia a digiuno e del DM2 in entrambe i sessi, ma l'associazione statistica è più forte nelle donne (18). Infine, la perdita di peso dopo 1 anno di trattamento mediante modificazioni dello stile di vita è direttamente proporzionale al BMI di partenza, ma tale relazione è significativa ed indipendente soltanto nel sesso femminile (19).

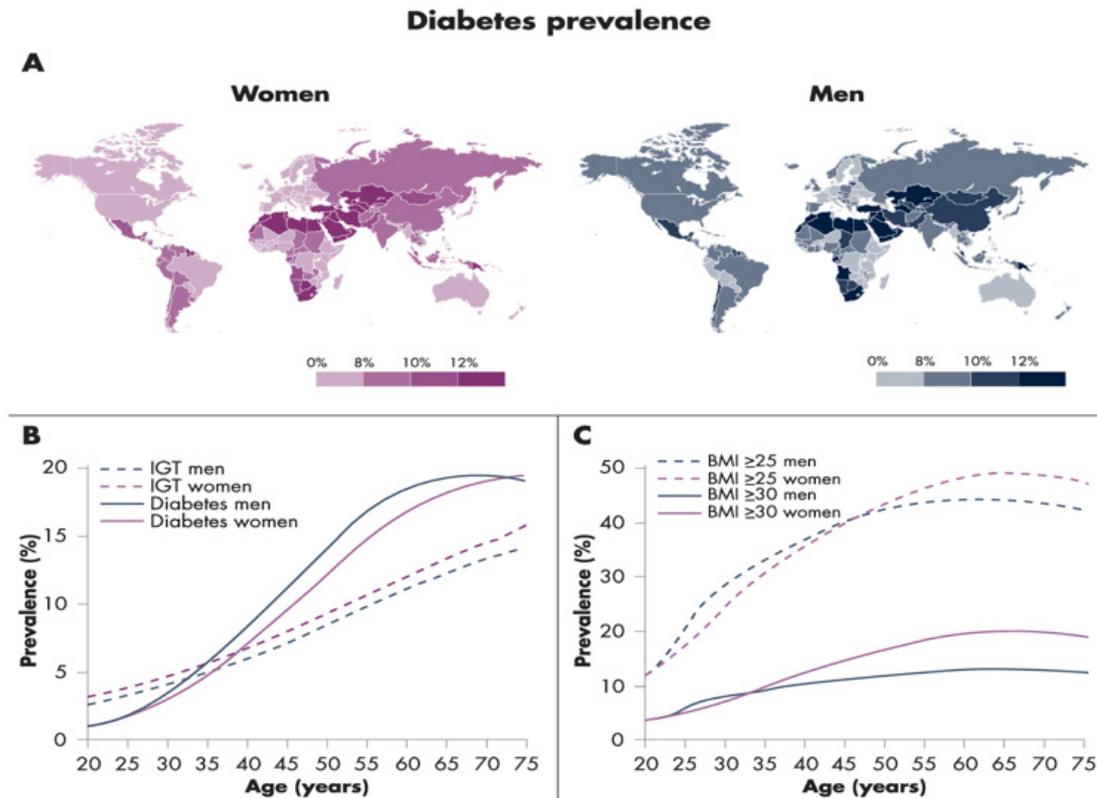
Sesso e sensibilità insulinica

La sensibilità insulinica può essere influenzata dal sesso ed è teoricamente maggiore negli uomini. Teoricamente perché, rispetto agli uomini della stessa età, le donne hanno meno massa muscolare e più tessuto adiposo, un aumento dei livelli circolanti degli acidi grassi liberi (FFA) ed un maggiore contenuto di lipidi nelle cellule muscolari, tutti fattori che possono promuovere insulino-resistenza. In realtà, le donne sono meno suscettibili agli effetti sfavorevoli degli FFA sull'azione insulinica e, complessivamente, gli uomini hanno la stessa sensibilità insulinica delle donne (20). Peraltro, esperimenti di *clamp* euglicemico iperinsulinemico, ossia il metodo gold-standard per quantificare l'azione insulinica sistemica, hanno dimostrato che le donne manifestano una maggiore azione insulinica nel favorire l'utilizzazione del glucosio nel muscolo scheletrico, anche a parità di livello di fitness (21). Le donne presentano anche un aumento della *glucose effectiveness* (22) e del *disposition index*, ossia una maggiore secrezione d'insulina per uno specifico livello d'azione dell'ormone (22). I meccanismi che sottendono la migliore omeostasi glucidica nelle donne non sono stati definiti, ma gli effetti favorevoli sono prevalentemente imputabili agli estrogeni circolanti, sempre per concentrazioni comprese in una specifica finestra fisiologica e, di conseguenza, l'effetto del sesso si riduce marcatamente dopo la menopausa (13).

Deficit di testosterone e DM2 negli uomini

Un'altra area di divergenze è il differente effetto del testosterone sul metabolismo glucidico negli uomini e nelle donne. Infatti, il deficit di testosterone predispone al diabete negli uomini, mentre l'aumento dei livelli circolanti di questo androgeno predispone al diabete nelle donne. Molti studi prospettici di popolazione hanno dimostrato che bassi livelli circolanti di testosterone predicono la comparsa di diabete tipo 2 negli uomini, soprat-

Figura 1 ♦ A, Percentuale di donne (rosa) e uomini (blu) (età >25) con glicemia plasmatica maggiore o uguale a 126 mg/dL (7.0 mmol/L) o in trattamento farmacologico per ridurre la glicemia (standardizzato per età) nel 2014. B, Prevalenza dell'alterata tolleranza glucidica e del DM2 in relazione all'età ed al genere nel 2013. C, Prevalenza del sovrappeso e dell'obesità in relazione all'età ed al sesso nel 2013



tutto se anziani (23-24). In linea con gli effetti protettivi del testosterone, grandi *trials* randomizzati caso-controllo, effettuati in oltre 200 soggetti, hanno osservato un miglioramento del controllo glicemico nei pazienti con DM2 trattati con testosterone (25-26). I pazienti con cancro della prostata, trattati mediante castrazione farmacologica indotta da GnRH analoghi, rappresentano un buon modello per esaminare gli effetti della soppressione della produzione di testosterone sul metabolismo glucidico. Uno studio condotto in una popolazione di 70.000 uomini di età ≥ 66 anni, affetti da cancro della prostata ed in assenza di diabete, ha dimostrato che la castrazione farmacologica indotta da GnRH analoghi è risultato associato ad un incremento del 44% del rischio di diabete rispetto ai soggetti di controllo (27). In maniera simile, uno studio osservazionale di oltre 37.000 uomini con cancro della prostata (*Veterans Healthcare Administration*) ha dimostrato che il deficit di testosterone indotto da GnRH analoghi è risultato associato ad un incremento del 28%

della incidenza di DM2 rispetto ai soggetti di controllo (28).

Per quanto attiene ai meccanismi, il deficit di testosterone nel maschio favorisce lo sviluppo di obesità viscerale, insulino-resistenza, sindrome metabolica e riduzione della funzione β -cellulare (11, 29-34). Molti di questi effetti sono conseguenza delle azioni fisiologiche del testosterone sul metabolismo del tessuto adiposo. Infatti, agendo su recettori specifici per gli androgeni (35), il testosterone ha un effetto lipolitico (36) ed inibitorio sulla captazione di acidi grassi (37) negli adipociti.

Eccesso di testosterone e DM2 nelle donne

La riduzione dei livelli circolanti della sex-hormone binding globulin (SHBG), che induce un aumento dei livelli circolanti di testosterone libero, è un forte fattore predittivo indipendente per lo sviluppo di DM2 nelle donne (38). Singoli studi trasversali e prospettici e metanalisi hanno dimostrato che anche gli elevati livelli di testoste-

rone totale favoriscono lo sviluppo di DM2 nelle donne in menopausa ed un peggioramento del metabolismo glucidico nelle donne con DM2 (39-43). Se questi effetti sono sicuramente mediati dallo sviluppo di una condizione d'insulino-resistenza (42-43), le donne iperandrogeniche con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) presentano anche una disfunzione β -cellulare, con deficitaria od elevata secrezione basale insulinica e riduzione della risposta secretoria post-prandiale (44-45).

SESSO E RISCHIO DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Le complicanze vascolari sono causa di maggiore morbilità e mortalità nel DM2, ma la prevalenza, la progressione e la fisiopatologia delle complicanze microvascolari (nefropatia, neuropatia e retinopatia) e macrovascolari (cardiopatia ischemica, infarto del miocardio, arteriopatia periferica ed ictus) sono differenti nei due sessi. In generale, gli uomini presentano un maggiore rischio di complicanze microvascolari, mentre le donne presentano un maggiore rischio di quelle macrovascolari (46). Questo dato è di particolare interesse se si considera che, in assenza di diabete, le donne hanno una minore prevalenza di patologie micro- e macrovascolari rispetto agli uomini. Tra i pazienti affetti da DM2, le donne hanno notoriamente un maggiore rischio di sviluppare le malattie cardiovascolari rispetto agli uomini. Il primo studio ad osservare tale fenomeno è stato il Framingham Study, che riportò nelle donne con diabete una maggiore incidenza di scompenso cardiaco e di morte per malattie cardiovascolari (47-48). Successive meta-analisi hanno suggerito una maggiore incidenza di cardiopatia ischemica, ictus, e tutte le cause di mortalità nelle donne con diabete (49-50). Il Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study (GCNKSS) ha dimostrato che, a differenza degli uomini con DM2, le donne affette da tale patologia hanno un maggior rischio di sviluppare la cardiopatia ischemica rispetto a quelle senza DM2; ancora, le donne con DM2 presentano l'ictus in età più giovane rispetto a quelle non affette da tale patologia (51).

Ampie meta-analisi hanno confermato che le donne con DM2 hanno un maggiore rischio relativo di cardiopatia ischemica, cardiopatia fatale, ed ictus rispetto ai maschi (52). Le motivazioni sono numerose. Una possibilità è che le donne aumentano di peso maggiormente rispetto agli uomini durante la transizione dalla normoglicemia al

diabete di tipo 2 e questo fenomeno si associa a maggiore evidenza di fenomeni quali disfunzione endoteliale, infiammazione e stato protrombotico (52). Un recente studio condotto in Danimarca nei soggetti con diabete ha riscontrato un aumento relativo delle malattie cardiovascolari nelle donne rispetto agli uomini ed in tutte le fasce di età (53). Un recente studio ha dimostrato che, tra gli individui con DM2 e buon controllo cardiometabolico, le donne hanno una peggiore perfusione miocardica ed una peggiore funzione diastolica rispetto agli uomini (54). Uno studio condotto nel UK ha dimostrato che, sebbene la incidenza dell'infarto del miocardio sia maggiore negli uomini, gli svariati fattori di rischio (BMI, pressione arteriosa ecc.) sono più strettamente associati all'infarto del miocardio nelle donne (55). Tutte queste associazioni tendono a ridursi con l'avanzare della età (55). Se consideriamo soltanto lo scompenso cardiaco, una review sistematica e meta-analisi che ha esaminato 47 coorti ed incluso 12 milioni di persone, ha concluso che il maggiore rischio di tale patologia cardiaca, indotto dal diabete, è significativamente maggiore nelle donne che negli uomini (56). Se consideriamo la sindrome coronarica acuta (ACS), una meta-analisi che ha esaminato studi sia di coorte sia caso-controllo (6, 16) ha concluso che il rischio aggiuntivo di ACS associato alla presenza del DM2 è significativamente maggiore nelle donne (RR: 2.46) che negli uomini (RR: 1.68) (57). Per completezza, merita di essere riferito che, mentre la gran parte degli studi concludono per una maggiore prevalenza delle patologie cardiache nella donna, altri studi hanno portato a risultati meno consistenti per quanto attiene alle differenze di genere nella prevalenza di scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, ictus, morte per tutte le cause e morte per cardiopatia ischemica nei soggetti con diabete (58-64).

A fronte di tutte queste informazioni, rimane il dato che le donne hanno un differente profilo dei fattori di rischio, hanno una importante variazione dei livelli circolanti degli ormoni sessuali nel corso della vita e sono genericamente trattate con minore efficacia rispetto agli uomini. Infatti, in confronto agli uomini affetti da DM2, le donne presentano una maggiore prevalenza di obesità, ipertensione ed ipercolesterolemia, ma sono trattate con minore frequenza con statine ed ACE-inibitori, soprattutto quando sono in esame i pazienti affetti da malattie cardiovascolari (65). Inoltre, le donne presentano *per se*

una ridotta aderenza alla terapia per quanto attiene sia alla malattia diabetica sia alla cardiopatia ischemica (6). Tutti questi fattori risultano pertanto essere confondenti sulla interpretazione dei risultati e dei meccanismi che sottendono alla relazione tra insulino-resistenza, diabete mellito e profilo del rischio cardiovascolare (66). Un recente studio di Wang et al. indica che le complicanze macrovascolari della malattia diabetica sono associate ad elevate concentrazioni di TT nelle donne in menopausa ed a bassi livelli circolanti di testosterone totale e deidroepiandrosterone nell'uomo (67). Questi risultati suggeriscono la importanza d'intraprendere una terapia integrativa con testosterone in presenza di un deficit di tali ormoni nei maschi. È importante considerare che le donne sviluppano le malattie cardiovascolari in ritardo rispetto agli uomini, e questo imporrebbe specifici aggiustamenti negli studi di popolazione, che dovrebbero esaminare le donne per un periodo più lungo rispetto agli uomini e all'interno di casistiche più ampie (7). Infine, un altro studio ha dimostrato che, tra i pazienti affetti da DM2, le donne presentano una maggiore ospedalizzazione per fibrillazione atriale rispetto agli uomini ma, tra i pazienti con FA, le donne sono sottoposte ad ablazione o pacemaker meno frequentemente rispetto agli uomini (68). Se si fa riferimento alla mortalità nei soggetti con diabete, una recente review sistematica e metanalisi ha analizzato 35 studi di coorte prospettici che hanno esaminato complessivamente 2.314.292 individui, dei quali sono deceduti 254.038 soggetti per tutte le cause. Il rapporto (HR) tra donne e uomini è stato di 1.17 per tutte le cause e di 1.97 per le malattie cardiovascolari (69). La relazione tra aumento del BMI e mortalità per malattie cardiovascolari non è lineare nei pazienti con DM2, ma la maggiore mortalità per livelli più elevati di BMI è presente nelle donne, ma non nei maschi (70).

Sesso e alterazioni dell'assetto lipidico nel DM2

L'*Insulin Resistance Atherosclerosis Study*, che ha esaminato 258 donne e 220 uomini affetti da DM2, ha dimostrato che i livelli circolanti medi dell'apo-B, aggiustati per età ed etnia, sono maggiori nelle donne rispetto agli uomini (115.7 vs 110.2 mg/dl, $p < 0.01$) (71), suggerendo che la aterogenicità delle particelle LDL è maggiore nelle donne rispetto agli uomini con DM2.

Sesso e NAFLD nel DM2

Un recente studio italiano, che ha esaminato un'ampia casistica di soggetti con DM2, ha dimostrato che i maschi hanno un maggiore rischio di presentare NAFLD, diagnosticata mediante *fatty liver index* (FLI), soprattutto se in associazione alla giovane età ed a insulino-resistenza o danno d'organo (72). Ancora, il rischio di NAFLD aumenta parallelamente all'incremento della uricemia, soltanto nei maschi (73).

Sesso e iperuricemia nel DM2

La iperuricemia è notoriamente associata alla nefropatia diabetica, più negli uomini (OR: 1.67) che nelle donne (OR: 1.23) (74).

Sesso e OSAS nel DM2

Uno studio condotto in U.K. in pazienti con DM2 ha dimostrato che il sesso maschile è presente tra i fattori predittivi di sindrome delle apnee durante il sonno (OSAS) (75).

Sesso e cancro

Tra i pazienti con diabete di tipo 2, le donne presentano un rischio di cancro associato alla obesità maggiore che negli uomini (76), soprattutto se è presente iperuricemia (77). Per quanto concerne specificatamente il cancro del colon, uno studio multicentrico europeo, che ha esaminato oltre 55.000 persone con DM2, ha dimostrato che, mentre gli uomini presentano un maggiore rischio di sviluppare il cancro del colon distale (hazard ratio: 1.42), le donne hanno un maggiore rischio di sviluppare il cancro del colon prossimale (hazard ratio: 1.58) (78). Non sono risultate differenze legate al sesso per quanto attiene al cancro del retto. Ancora, per quanto concerne specificatamente il cancro del fegato nei pazienti con diabete di tipo 2, è maggiore la percentuale di uomini (HR: 1.38) che sviluppa il cancro del fegato rispetto alla percentuale di donne (HR: 1.25) (79).

Sesso e patologia cognitiva

Un recente studio *cross-sectional* condotto in una popolazione di soggetti con DM2 ha dimostrato che la prevalenza di alterazioni cognitive su base non vasculopatica è maggiore prevalenza negli uomini (14.8%) rispetto alle donne (8.3%) e tale differenza si è mantenuta significativa dopo controllo per i comuni fattori di rischio per le

patologie cognitive (80). Un altro studio concernente i pazienti con DM2 ha invece mostrato che le donne presentano una maggiore prevalenza di casi di demenza su base vasculopatica (81).

Sesso e mortalità per DM2

Utilizzando i dati del DALY (*Disability-Adjusted Life Years*), il *Global Burden of Diseases Study* ha recentemente pubblicato che la mortalità imputabile al diabete di tipo 2 è maggiore nel sesso femminile rispetto a quello maschile (82).

Sesso e disturbi della sfera psicologica nel DM2

Per quanto attiene alla patologia più frequente, la depressione nei pazienti con diabete è presente nel 49.6% delle donne e nel 36.8% degli uomini (83).

Sesso e disturbi del comportamento alimentare (DCA) nel DM2

Uno studio multicentrico italiano, condotto in pazienti affetti da diabete di tipo 2, ha dimostrato che i DCA sono più frequenti tra le donne che negli uomini (84).

Sesso e fumo di sigaretta

Da uno studio condotto in pazienti con DM2 è emerso che le donne attribuiscono maggiormente al fumo di sigaretta il ruolo di fattore anti-stress, sostituendo più frequentemente la tradizionale sigaretta con mezzi alternativi meno nocivi, mentre gli uomini tendono a minimizzare l'effetto sfavorevole del fumo (85).

Sesso e accesso alle cure

Una recente *review* sistematica ha messo in evidenza come, rispetto agli uomini, le donne incontrano maggiori ostacoli nell'accesso alle cure per la patologia diabetica (86). Questo fenomeno è verosimilmente attribuibile alla presenza di barriere socioculturali, psicologiche, personali, economiche e geografiche che le donne tutt'oggi incontrano a causa della mancanza di indipendenza che le caratterizza nel contesto sociale.

TERAPIA DEL DIABETE

Sesso e fattori nutrizionali

A parità di numero di calorie introdotte, gli uomini hanno dimostrato di perdere più peso rispetto alle donne quando seguono una dieta ipocalorica (circa 800 kcal/die)

per un periodo di 8 settimane, mentre le donne peraltro perdono più massa magra, predisponendosi a riacquistare peso più facilmente rispetto agli uomini (87). Le diete ad alto carico glicemico aumentano il rischio di sviluppare il diabete di tipo 2 negli adulti, ma il fenomeno è risultato significativo soltanto negli uomini (88).

Sesso e attività fisica

Tra i pazienti con diabete di tipo 2, le donne presentano una maggiore aderenza ai consigli concernenti l'attività fisica (89).

Sesso e richiesta della chirurgia bariatrica

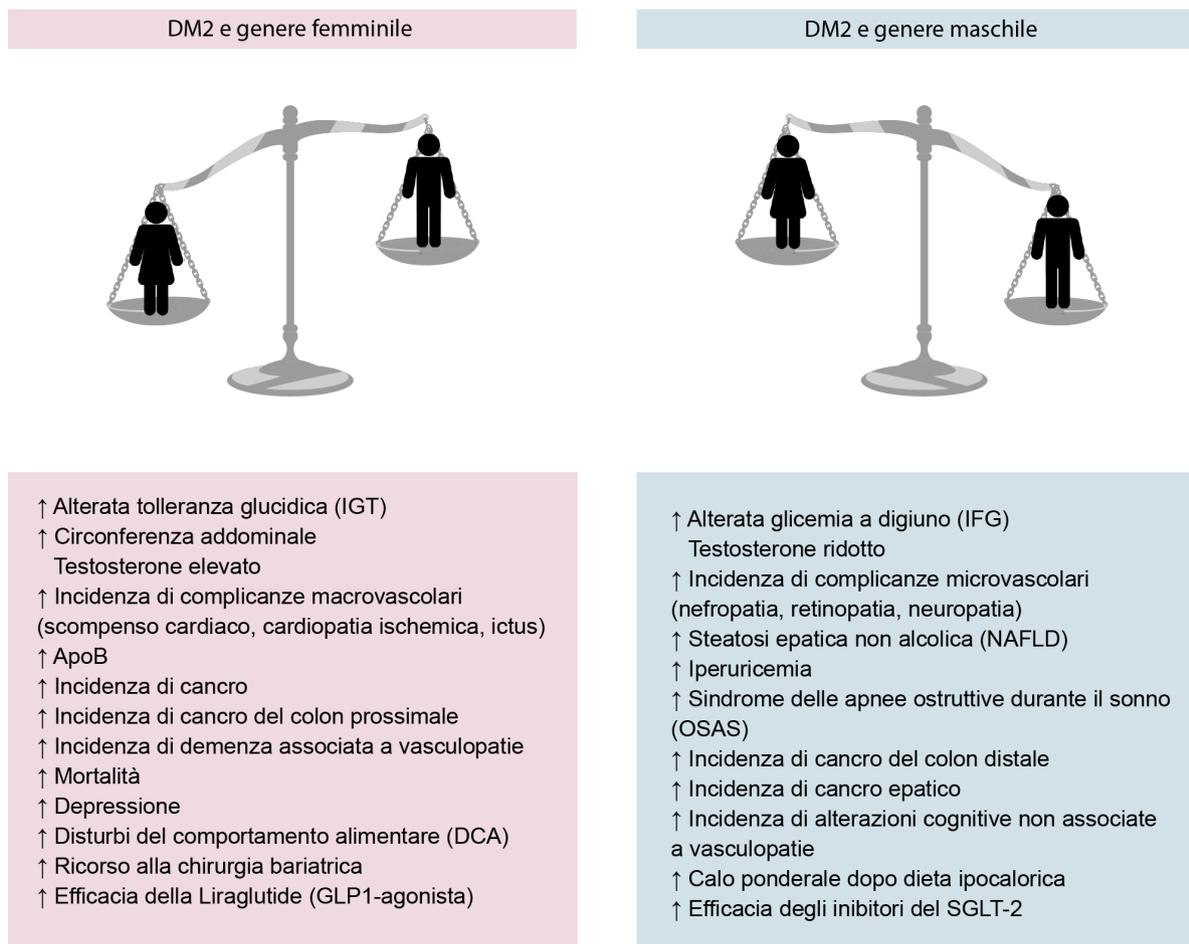
Tra i pazienti con diabete di tipo 2, le donne richiedono con maggiore frequenza la chirurgia bariatrica (89).

Terapia farmacologica

La liraglutide, agonista dei recettori per il GLP-1 (*glucagon-like-peptide-1*), ormone gastrointestinale che riduce il senso di fame, anticipa il senso di sazietà e migliora il controllo delle glicemie, ha dimostrato di essere più efficace nelle donne rispetto agli uomini con DM2 (90). Un altro studio, condotto in Giappone utilizzando un altro agonista GLP-1, la dulaglutide, ha dimostrato che il sesso non influenza i livelli circolanti della HbA_{1c}, ma le donne presentano una maggiore perdita di peso insieme ad una maggiore incidenza di eventi avversi (nausea ecc.) rispetto ai maschi (91). Un recente studio, effettuato in pazienti ipogonadici con diabete di tipo 2, ha riportato che la contemporanea somministrazione di liraglutide e testosterone potenzia i risultati ottenibili con un solo farmaco sul metabolismo glucidico e sul peso corporeo (92). Infine, tutte le recenti linee guida sulla terapia del DM2 propongono un uso precoce degli inibitori del cotrasporto sodio-glucosio-2 (SGLT-2) o degli agonisti dei recettori del GLP-1 nei pazienti con DM2 ad elevato rischio cardiovascolare, poiché questi farmaci hanno dimostrato di ridurre il rischio dei maggiori eventi cardiaci avversi (MACE). Per quanto attiene al ruolo del sesso, l'effetto è maggiore negli uomini rispetto alle donne per quanto attiene agli inibitori SGLT-2, mentre gli agonisti dei recettori per i GLP-1 esercitano un effetto sul decremento dei MACE che è sovrapponibile nei due sessi (93). La figura 2 sintetizza tutte le alterazioni legate al sesso in presenza di DM2.

Figura 2 ◆

PREVALENZA DELLE ALTERAZIONI LEGATE AL SESSO IN PRESENZA DI DM2



BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 9th ed., 2019.
2. Sicree RA, Zimmet PZ, Dunstan DW, et al. Differences in height explain gender differences in the response to the oral glucose tolerance test - the AusDiab study. *Diabet Med* 25: 296-302, 2008.
3. van Genugten RE, Utzschneider KM, Tong J, et al. Effects of sex and hormone replacement therapy use on the prevalence of isolated impaired fasting glucose and isolated impaired glucose tolerance in subjects with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes* 55: 3529-35, 2006.
4. Glumer C, Jorgensen T, Borch-Johnsen K. Prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in a Danish population: the Inter99 study. *Diabetes Care* 26: 2335-40, 2003.
5. Williams JW, Zimmet PZ, Shaw JE, et al. Gender differences in the prevalence of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance in Mauritius. Does sex matter? *Diabet Med* 20: 915-920, 2003.
6. Kautzky-Willer A, von Euler M, Oertelt-Prigione S. Editorial: sex and gender aspects in diabetes. *Frontiers in Endocrinology* 10: 813, 2019.
7. Shen L, Song L, Li H, et al. Association between earlier age at natural menopause and risk of diabetes in middle-aged and older Chinese women: the Dongfeng-Tongji cohort study. *Diabetes Metab* 43(4): 345-50, 2017.
8. Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, et al. Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care* 36: 1012-19, 2013.
9. Malacara JM, Huerta R, Rivera B, et al. Menopause in normal and uncomplicated NIDDM women: physical

- and emotional symptoms and hormone profile, *Maturitas* 28: 35-45, 1997.
10. Appiah D, Winters SJ, Hornung CA. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care* 37: 725-33, 2014.
 11. Mauvais-Jarvis F. Gender differences in glucose homeostasis and diabetes. *Physiology & Behavior*, 187: 20-23, 2018.
 12. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev* 34: 309-38, 2013.
 13. Perseghin G, Scifo P, Pagliato E, et al. Gender factors affect fatty acids-induced insulin resistance in nonobese humans: effects of oral steroidal contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3188-96, 2001.
 14. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27: 1047-53, 2004.
 15. Menke A, Casagrande S, Geiss L, et al. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988-2012. *JAMA* 314: 1021-29, 2015.
 16. Dybala MP, Brady MJ, Hara M. Disparity in adiposity among adults with normal body mass index and waist-to-height ratio. *iScience* 21: 612-23, 2019.
 17. Mauvais-Jarvis F. Epidemiology of gender differences in diabetes and obesity. *Adv Exp Med Biol* 1043: 3-8, 2017.
 18. Liu J, Fox CS, Hickson DA, et al. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 5419-26, 2010.
 19. De Pergola G, Zupo R, Lampignano L, et al. Higher body mass index, uric acid levels, and lower cholesterol levels are associated with greater weight loss. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020 Apr 29.
 20. Frias JP, Macaraeg GB, Ofrecio J, et al. Decreased susceptibility to fatty acid-induced peripheral tissue insulin resistance in women. *Diabetes* 50: 1344-50, 2001.
 21. Nuutila P, Knuuti MJ, Maki M, et al. Gender and insulin sensitivity in the heart and in skeletal muscles. Studies using positron emission tomography. *Diabetes* 44: 31-36, 1995.
 22. Basu R, Dalla Man C, Campioni M, et al. Effects of age and sex on postprandial glucose metabolism: differences in glucose turnover, insulin secretion, insulin action, and hepatic insulin extraction, *Diabetes* 55: 2001-14, 2006.
 23. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 23: 490-94, 2000.
 24. Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, et al. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study, *Diabetes Care* 25: 55-60, 2002.
 25. Jones TH, Arver S, Behre HM, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 34: 828-37, 2011.
 26. Hackett G, Cole N, Bhartia M, et al. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study. *J Sex Med* 11: 840-56, 2014.
 27. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 24: 4448-56, 2006.
 28. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 102: 39-46, 2010.
 29. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, et al. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 106: 581-88, 2006.
 30. Pitteloud N, Mootha VK, Dwyer AA, et al. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. *Diabetes Care* 28: 1636-42, 2005.
 31. Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 5: 673-81, 2009.
 32. Navarro G, Allard C, Xu W, et al. The role of androgens in metabolism, obesity, and diabetes in males and females. *Obesity* 23: 713-19, 2015.
 33. Inaba M, Otani Y, Nishimura K, et al. Marked hyperglycemia after androgen-deprivation therapy for prostate cancer and usefulness of pioglitazone for its treatment. *Metabolism* 54: 55-59, 2005.
 34. Navarro G, Xu W, Jacobson DA, et al. Extranuclear actions of the androgen receptor enhance glucose-stim-

- ulated insulin secretion in the male. *Cell Metab* 23(5): 837-51, 2016.
35. De Pergola G, Xu XF, Yang SM, et al. Up-regulation of androgen receptor binding in male rat fat pad adipose precursor cells exposed to testosterone: study in a whole cell assay system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 37: 553-58, 1990.
 36. Xu X, De Pergola G, Eriksson PS, et al. Postreceptor events involved in the up-regulation of beta-adrenergic receptor mediated lipolysis by testosterone in rat white adipocytes. *Endocrinology* 132: 1651-57, 1993.
 37. De Pergola G. The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24(Suppl 2): S59-63, 2000.
 38. Lindstedt G, Lundberg PA, Lapidus L, et al. Low sex-hormone-binding globulin concentration as independent risk factor for development of NIDDM. 12-yr follow-up of population study of women in Gothenburg, Sweden. *Diabetes* 40: 123-28, 1991.
 39. Ding EL, Song Y, Manson JE, et al. Plasma sex steroid hormones and risk of developing type 2 diabetes in women: a prospective study. *Diabetologia* 50: 2076-84, 2007.
 40. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, et al. Association of hormonal dysregulation with metabolic syndrome in older women: data from the InCHIANTI study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292: E353-8, 2007.
 41. Ding EL, Song Y, Malik VS, et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 295: 1288-99, 2006.
 42. Page-Wilson G, Goulart AC, Rexrode KM. Interrelation between sex hormones and plasma sex hormone-binding globulin and hemoglobin A1c in healthy postmenopausal women. *Metab Syndr Relat Disord* 7: 249-54, 2009.
 43. Tok EC, Ertunc D, Evruke C, et al. The androgenic profile of women with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Reprod Med* 49: 746-52, 2004.
 44. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 942-947, 1996.
 45. Goodarzi MO, Erickson S, Port SC, et al. Beta-cell function: a key pathological determinant in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 310-315, 2005.
 46. Maric-Bilkan C. Sex differences in micro- and macro-vascular complications of diabetes mellitus. *Clin Sci* 131: 833-46, 2017.
 47. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 34: 29-34, 1974.
 48. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*, 241: 2035-38, 1979.
 49. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375: 2215-22, 2010.
 50. Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 538-46, 2018.
 51. Madsen TE, Khoury JC, Alwell KA, et al. Sex differences in cardiovascular risk profiles of ischemic stroke patients with diabetes in the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *J Diabetes* 10: 496-501, 2018.
 52. Al-Salameh A, Chanson P, Bucher S, 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.
 53. Malmberg M, Schmiegelow MDS, Norgaard CH, et al. Does type 2 diabetes confer higher relative rates of cardiovascular events in women compared with men? *Eur Heart J*. 2019. Dec 20. pii: ehz913.
 54. Haas AV, Rosner BA, Kwong RY, et al. Sex differences in coronary microvascular function in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 68: 631-36, 2019.
 55. Millett ERC, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants. *BMJ*. 2018 Nov 7, 363: k4247.
 56. Ohkuma T, Komorita Y, Peters SAE, et al. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. *Diabetologia* 62: 1550-60, 2019.
 57. Dong X, Cai R, Sun J, et al. Diabetes as a risk factor for acute coronary syndrome in women compared with men: a meta-analysis, including 10 856 279 individuals and 106 703 acute coronary syndrome events. *Diabetes Metab Res Rev* 33(5), 2017.

58. Roche MM, Wang PP. Sex differences in all-cause and cardiovascular mortality, hospitalization for individuals with and without diabetes, and patients with diabetes diagnosed early and late. *Diabetes Care* 36: 2582-90, 2013.
59. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3: 105-13, 2015.
60. Alegre-Díaz J, Herrington W, Lopez-Cervantes M, et al. Diabetes and cause-specific mortality in Mexico City. *N Engl J Med* 375: 1961-71, 2016.
61. Bragg F, Holmes MV, Iona A, et al. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China. *JAMA* 317: 280-89, 2017.
62. McAllister DA, Read SH, Kerssens J, et al. Incidence of hospitalization for heart failure and case-fatality among 3.25 million people with and without diabetes mellitus. *Circulation*, 138: 2774-86, 2018.
63. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, et al. Cardiovascular risk and risk factor management in type 2 diabetes: a population based cohort study assessing sex disparities. *Circulation*, 139: 2742-49, 2019.
64. Sattar N, Rawshani A, Franzen S, et al. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation* 139: 2228-37, 2019.
65. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, et al. Cardiovascular risk and risk factor management in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 139: 2742-53, 2019.
66. Oikonomou E, Tsigkou V, Lazaros G, et al. The interaction between gender and diabetes mellitus in the coronary heart disease risk. *Curr Pharm Des* 22: 3802-16, 2016.
67. Wang C, Zhang W, Wang Y, et al. Novel associations between sex hormones and diabetic vascular complications in men and postmenopausal women: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 18(1): 97, 2019.
68. Méndez-Bailón M, Muñoz-Rivas N, Jiménez-García R, et al. Women with atrial fibrillation and type 2 diabetes have a higher incidence of hospitalization and undergo ablation or pacemaker implantation less frequently than men. *Eur J Intern Med* 42: 67-73, 2017.
69. Xu G, You D, Wong L, et al. Risk of all-cause and CHD mortality in women versus men with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 180: 243-55, 2019.
70. Zaccardi F, Dhalwani NN, Papamargaritis D, et al. Non-linear association of BMI with all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 414,587 participants in prospective studies. *Diabetologia* 60: 240-48, 2017.
71. Williams K, Tchernof A, Hunt KJ, et al. Diabetes, abdominal adiposity, and atherogenic dyslipoproteinemia in women compared with men. *Diabetes* 57: 3289-96, 2008.
72. Giorda C, Forlani G, Manti R, et al. AMD-Annals Study Group. Occurrence over time and regression of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 33(4), 2017.
73. Fan N, Zhang L, Xia Z, et al. Sex-specific association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Res* 3805372, 2016.
74. Guo M, Niu JY, Li SR, et al. Gender differences in the association between hyperuricemia and diabetic kidney disease in community elderly patients. *J Diabetes Complications* 29: 1042-49, 2015.
75. Subramanian A, Adderley NJ, Tracy A, et al. Risk of incident obstructive sleep apnea among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 42: 954-63, 2019.
76. Schrijnders D, Hendriks SH, Kleefstra N, et al. Sex differences in obesity related cancer incidence in relation to type 2 diabetes diagnosis (ZODIAC-49). *Plos One*. 2018 Jan 25 13(1): e0190870.
77. Deng Z, Gu Y, Hou X, et al. Association between uric acid, cancer incidence and mortality in patients with type 2 diabetes: Shanghai diabetes registry study. *Diabetes Metab Res Rev* 32: 325-32, 2016.
78. Overbeek JA, Kuiper JG, van der Heijden AAWA, et al. Sex- and site-specific differences in colorectal cancer risk among people with type 2 diabetes. *Int J Colorectal Dis* 34: 269-76, 2019.
79. Campbell PT, Newton CC, Freedman ND et al. Body Mass Index, waist circumference, diabetes, and risk of liver cancer for U.S. Adults. *Cancer Res* 76: 6076-6083, 2016.
80. Espeland MA, Carmichael O, Yasar S, et al. Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Research Group. Sex-related differences in the prevalence of cognitive impairment among overweight and obese adults with type 2 diabetes. *Alzheimers Dement* 14: 1184-92, 2018.

81. Chatterjee S, Peters SA, Woodward M. Type 2 Diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care* 39: 300-07, 2016.
82. Elling D, Surkan PJ, Enayati S, et al. Sex differences and risk factors for diabetes mellitus - an international study from 193 countries. *Globalization and Health*, 14: 118, 2018.
83. Mansori K, Shiravand N, Shadmani FK, et al. Association between depression with glycemic control and its complications in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 13: 1555-60, 2019.
84. Petroni ML, Barbanti FA, Bonadonna R, et al. Dysfunctional eating in type 2 diabetes mellitus: A multicenter Italian study of socio-demographic and clinical associations. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 29: 983-90, 2019.
85. Georges A, Galbiati L, Clair C. Smoking in men and women with type 2 diabetes: a qualitative gender-sensitive exploration of barriers to smoking cessation among people with type 2 diabetes. *PLoS One* 14(8): e0221783, 2019.
86. Suresh N, Thankappan KR. Gender differences and barriers women face in relation to accessing type 2 diabetes care: A systematic review. *Indian J Public Health* 63: 65-72, 2019.
87. Christensen P, Meinert Larsen T, Westerterp-Plantenga M, et al. Men and women respond differently to rapid weight loss: Metabolic outcomes of a multi-centre intervention study after a low-energy diet in 2500 overweight, individuals with pre-diabetes (PREVIEW). *Diabetes Obes Metab* 20: 2840-51, 2018.
88. Lee KW, Lyu J, Park JK, et al. Dietary carbohydrate quality and quantity in relation to the incidence of type 2 diabetes: A prospective cohort study of middle-aged and older Korean adults. *Nutrition* 57: 245-51, 2019.
89. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev* 37: 278-316, 2016.
90. Mirabelli M, Chiefari E, Caroleo P, et al. Long-term effectiveness of liraglutide for weight management and glycemic control in type 2 diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Dec 27; 17(1). pii: E207.
91. Onishi Y, Oura T, Matsui A, et al. Analysis of efficacy and safety of dulaglutide 0.75 mg stratified by sex in patients with type 2 diabetes in 2 randomized, controlled phase 3 studies in Japan. *Endocr J* 64: 553-60, 2017.
92. Giagulli VA, Carbone MD, Ramunni MI, et al. Adding liraglutide to lifestyle changes, metformin and testosterone therapy boosts erectile function in diabetic obese men with overt hypogonadism. *Andrology* 3(6): 1094-103, 2015.
93. Singh AK, Singh R. Gender difference in cardiovascular outcomes with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonist in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardio-vascular outcome trials. *Diab & Metab Syndr: Clin Res & Rev*, 14: 181-87, 2020.